

Année 1963

N° 377

THÈSE

pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Pharmacie)

présentée et soutenue le 10 Juin 1963

par

BERNARD LAFFARGUE

CONTRIBUTION A L'EMPLOI DE LA STIMULATION ELECTRIQUE DE LA PULPE DENTAIRE DU LAPIN POUR L'ETUDE DES ANALGESIQUES ANTIPYRETIQUES

MEMBRES DU JURY :

Monsieur le Doyen G. VALETTE, Président

Monsieur le Professeur P. ROSSIGNOL

Monsieur le Professeur Y. COHEN

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne

PARIS-VI°

1963



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550205_0024

Année 1963

N° 377

THÈSE

pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Pharmacie)

présentée et soutenue le 10 Juin 1963

par

BERNARD LAFFARGUE

CONTRIBUTION A L'EMPLOI DE LA STIMULATION ELECTRIQUE DE LA PULPE DENTAIRE DU LAPIN POUR L'ETUDE DES ANALGESIQUES ANTIPYRETIQUES

MEMBRES DU JURY :

Monsieur le Doyen G. VALETTE, Président

Monsieur le Professeur P. ROSSIGNOL

Monsieur le Professeur Y. COHEN

DACTYLO-SORBONNE

8. Rue Casimir Delavigne

PARIS-VI•

1963



A la mémoire de mon Père.

A ma Mère et à mes Frères,

en faible gage de mon affection.

A notre Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Doyen G. VALETTE,

Doyen de la Faculté de Pharmacie,
Officier de la Légion d'Honneur,
Membre de l'Académie Nationale de Médecine,

qui nous a fait l'honneur de nous
accepter dans son Laboratoire, de nous
accorder avec la plus grande bienveillance
le privilège de ses conseils et directives.

En témoignage de notre profonde re-
connaissance et de notre respectueux atta-
chement.

A Monsieur le Professeur P. ROSSIGNOL,

qui n'a cessé de s'intéresser à ce travail, nous a guidé avec patience dans nos travaux techniques et nous a toujours aidé de ses inestimables conseils.

Avec notre reconnaissance très sincère et notre entier dévouement.

A Monsieur le Professeur Y. COHEN,

qui a toujours manifesté à notre
égard une bienveillante attention et
nous fait l'honneur de juger ce travail.

Remerciements très sincères.

A mes Maîtres de la Faculté mixte de
Médecine et de Pharmacie de Toulouse.

PERSONNEL
DE LA FACULTE DE PHARMACIE DE PARIS.

ADMINISTRATION.

M.M.	G. VALETTE	Doyen.
	M.M. JANOT	Assesseur.
	P. MALANGEAU	Assesseur.
	L. RODINEAU	Secrétaire général.
	L. JEANDEL	Secrétaire général adjoint.
Mme	S. CERTAIN	Secrétaire.
Mme	M.L. ESPINASSE	Secrétaire.
M.	G. FROISSART	Secrétaire.

DOYEN HONORAIRE.

M.	R. FABRE	Président de l'Académie de Médecine, Membre de l'Institut.
----	----------	---

PROFESSEURS HONORAIRES.

MM.	M. DELEPINE	Membre de l'Institut.
	L. LAUNOY	
	P. FLEURY	
	M. MASCRE	
	M. PICON	
	C. BEDEL	
	R. FABRE	Président de l'Académie de Médecine, Membre de l'Institut.

PROFESSEURS.

MM.	M.M. JANOT	Pharmacie galénique (T.)
	G. VALETTE	Pharmacodynamie (T.)
	R. PARIS	Histoire naturelle des médicaments simples d'origine végétale (T.)
	M. GUILLOT	Physique (T.)
	J. GAUTIER	Chimie organique (T.)
Melle	S. LAMBIN	Microbiologie (T.)
MM.	Y. RAOUL	Physiologie (T.)
	J. COURTOIS	Chimie biologique (T.)
	L. DOMANGE	Chimie minérale (T.)
	P. CRETE	Botanique (T.)
	R. TRUHAUT	Toxicologie et Hygiène industrielle (T.)
	A. MORETTE	Hydrologie (T.)

MM. R. CAVIER	Parasitologie (T.)
A. QUEVAUVILLER	Hygiène et Education sanitaire (T.)
R. MOREAU	Pharmacie chimique (T.)
J. GUY	Mathématiques appliquées aux sciences physiques et biologiques (T.P.)
A. GERMAN	Virologie et Sérologie (T.P.)
M. PIETTE	Biologie sanguine (T.P.)
P. MALANGEAU	Chimie analytique (T.)
M. GIRARD	Chimie appliquée à l'expertise (T.)
G. DILLEMANN	Législation, Déontologie et Histoire de la Pharmacie (T.)
J. FLAHAUT	Minéralogie (T.P.)
G. DEYSSON	Cytologie végétale (T.P.)
C. BOUDENE	Toxicologie et Hygiène industrielle
A. LE HIR	Pharmacie galénique
J. RENAULT	Chimie organique
P. LARUELLE	Physique
P. ROSSIGNOL	Pharmacodynamie
A. MANGEOT	Pharmacie galénique industrielle
P. DELAVEAU	Matière médicale

MAITRES DE CONFERENCES.

MM. Y. COHEN	Sciences naturelles
G. LE MOAN	Toxicologie
H. RENAULT	Pharmacie chimique
C. PAOLETTI	Sciences appliquées
P. REYNAUD	Sciences physico-chimiques
A. DESVIGNES	Microbiologie
F. PERCHERON	Biochimie
J. SAVEL	Sciences naturelles
J. BORY	Sciences naturelles
J. POISSON	Sciences naturelles

CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES.

MM. P. BINET	Parasitologie
A. CAVE (FF)	Pharmacotechnie chimique et galénique
P. CORRIEZ	Physique
C. DREUX	Electrochimie appliquée à l'analyse
P. GESTEAU	Physique biologique
J. GOUNELLE	Analyse appliquée au contrôle des médicaments (Section Biologie)
H. GUERIN	Micrographie (3e année), Biologie végétale
J. HARISPE	Chimie générale et pharmaceutique
J. HENRY	Chimie (4e année)
Mme J. HUBERT	Microbiologie

MM.	R. LELUC	Microbiologie
	M. LEMONNIER	Chimie analytique (2e et 3e années)
Mme	S. LEMONTEY	Chimie (4e année)
Melle	S. LONGUEVALLE	Services des examens de chimie
Melle	H. MORIN	Pharmacodynamie et essais biologiques des médicaments
MM.	F. PELLERIN	Chimie analytique (2e et 3e années)
	R. PERLES	Chimie biologique
	J. PESTIS (FF)	Biologie animale
	R. POUILLAIN	Hématologie
Mme	M. ROBERT	Sérologie
Melle	A. ROLLEN	Biologie végétale
Melle	L. SEGUIN (FF)	Analyse appliquée au contrôle des médicaments (Section Physico-Chimie)
Mme	M. SEILLER (FF)	Pharmacie galénique industrielle
M.	J. YONGER (FF)	Chimie analytique (1ère année)

INSTITUT DE PHARMACOTECHNIE
ET DE PHARMACODYNAMIE

M.	J. MANDEREAU	Chef de travaux pratiques de pharmacotechnie galénique
----	--------------------	---

BIBLIOTHEQUE

Melle	Y. RUYSSSEN	Conservateur, chargé de la Direction
Melle	S. LAVAUD	Conservateur
Mme	G. KREHMER	Conservateur
Mme	A. DESGRIPPES	Bibliothécaire

P L A N

INTRODUCTION.

LA DOULEUR .

L'ANALGESIE .

- Principe de l'analgésie.
- Mécanisme d'action des analgésiques antipyrétiques.

RESULTATS obtenus par les méthodes classiques en algésimétrie avec les analgésiques antipyrétiques.

HISTORIQUE de la stimulation électrique des dents.

TRAVAUX PERSONNELS.

TECHNIQUE DE STIMULATION ELECTRIQUE DES DENTS DU LAPIN.

- Rappel du principe et intérêt de la méthode.
- Dispositif technique .
- Conditions d'expérimentation .
- Technique :
 - Perforation des incisives antéro-supérieures de l'animal.
 - Etudes qualitative et quantitative de la réponse de l'animal au stimulus électrique.
- Discussion : la croissance continue des dents des Rongeurs.
- Conclusion.

CONDUCTION ELECTRIQUE AU NIVEAU DES DENTS.

IMPORTANCE DES PARAMETRES ELECTRIQUES DE STIMULATION .

- Choix du courant rectangulaire monophasique.
- Influence du temps de stimulation, de la fréquence et de la durée du signal.

ADMINISTRATION DES ANALGESIQUES ANTIPYRETIQUES PAR VOIE INTRA-VEINEUSE ET PAR VOIE RECTALE .

COMPARAISON DES RESULTATS OBTENUS.

CONCLUSION : sécurité et validité de l'épreuve.

INTRODUCTION

-:-

Parmi les messages sensitifs qui parviennent à notre cerveau, la douleur reflète une catégorie spéciale de sensations pénibles ou désagréables, intéressant toujours notre affectivité. De tout temps et de façon empirique, la Médecine s'est efforcée d'atténuer la souffrance : à l'heure actuelle, elle dispose à cet effet de plusieurs centaines de médicaments.

Toutes les substances analgésiques ont la propriété d'accroître plus ou moins le seuil douloureux et de modifier les réactions à la douleur. Toutefois, la suppression de la sensation douloureuse paraît moins importante que les altérations produites par la substance sur les réactions à l'"irritation nocive" et à la douleur proprement dite : les analgésiques modifient les réactions à la douleur vraisemblablement en favorisant la disparition de l'angoisse, la détente nerveuse et l'évocation de sensation de tranquillité et de bien-être. Ils ont malheureusement les défauts de leurs qualités car les propriétés qui sont à la base de leur valeur analgésique présentent en même temps pour ceux qui souffrent un danger de narcomanie. Les recherches effectuées en vue de découvrir un analgésique qui n'augmenterait que le seuil de sensibilité douloureuse se poursuivent mais rien n'autorise actuellement à croire à l'existence d'un tel produit.

Un groupe d'analgésiques qui réduisent la douleur avec moins de danger de toxicomanie est constitué par les analgésiques antipyrétiques. Et lorsqu'on s'interroge sur le mécanisme d'action

de ces médicaments, il est bien difficile de ne pas leur attribuer en définitive une activité à prédominance psychique ... à défaut d'un mécanisme physiologique bien caractérisé.

Expérimentalement, rien ne paraît plus facile que l'étude d'un analgésique : tout stimulus adéquat pour provoquer une sensation douloureuse occasionne une "lésion tissulaire", désignée aussi sous le nom "d'irritation nocive", que supprime l'administration préalable d'un analgésique. En d'autres termes, s'il est possible de mesurer l'intensité du stimulus douloureux, tout analgésique élève le seuil nociceptif jusqu'à un niveau où réapparaît la douleur.

Devant les difficultés que rencontre le pharmacologue pour mettre en évidence, chez l'animal, le pouvoir analgésique des analgésiques antipyrétiques, il nous a paru intéressant d'approfondir une méthode expérimentale qui semblait, ces dernières années, parmi les plus valables : la stimulation électrique de la pulpe dentaire du Lapin.

Au cours de notre travail, nous envisageons dans une première partie des notions générales concernant la douleur et l'analgésie, le mécanisme d'action des analgésiques antipyrétiques.

Puis nous rapportons, sous forme de tableau, les résultats obtenus par diverses techniques dans la série des analgésiques antipyrétiques. Nous retraçons ensuite l'historique de la stimulation électrique des dents.

Dans une seconde partie, nous exposons nos recherches personnelles et considérons successivement la description de la technique expérimentale chez le Lapin, le choix du courant rectangulaire, l'influence des paramètres électriques de stimulation sur la réponse de l'animal et la fixation de leur valeur optima-

le. Nous rapportons enfin les résultats obtenus avec les analgésiques antipyrétiques administrés par voies intra-veineuse et (ou) rectale, en proposant une méthode originale d'interprétation des résultats. Enfin, nous formulons des conclusions sur la sécurité et la validité de la méthode préconisée.

Au sommaire de ce travail, nous ne saurions trop exprimer nos remerciements à notre Maître, Monsieur le Doyen G. VALETTE qui a bien voulu nous accueillir parmi ses élèves et nous honorer de ses conseils. Grâce à sa haute bienveillance, nous avons pu mener à bien le travail qu'il nous avait proposé : ses directives demeurent pour nous un enseignement. Nous le prions de bien vouloir agréer, avec l'assurance de notre déférente gratitude, l'hommage de notre très sincère attachement.

Nous adressons l'expression de notre très cordiale reconnaissance à Monsieur le Professeur P. ROSSIGNOL qui a toujours suivi avec intérêt ces recherches et les a guidées de ses conseils éclairés.

Nous remercions sincèrement Monsieur le Professeur Y. COHEN de l'attention qu'il a bien voulu porter à ce mémoire et qui après nous avoir manifesté sa sympathie, a accepté de juger ce travail.

Nous assurons de notre déférente reconnaissance Monsieur le Professeur R. PAUL, Directeur Scientifique de la Société des Usines Chimiques RHONE-POULENC, qui a permis la réalisation de cette étude dans le Laboratoire de Pharmacodynamie de la Faculté de Pharmacie de Paris.

Que Mademoiselle H. MORIN, Chef de Travaux, veuille bien accepter l'assurance de notre haute considération pour les nom-

- , -

breux encouragements et conseils si complaisamment prodigués.

A tous nos camarades du Laboratoire dont le soutien moral nous a été précieux au long de ces recherches, nous voulons exprimer notre amicale sympathie.

- :-

TRAVAUX ANTERIEURS

CHAPITRE I

--

LA DOULEUR

--

La douleur est une perception qui paraît limitée à la vie animale. Philosophes, physiologistes et cliniciens se sont penchés sur ce problème pour essayer de le comprendre et de l'analyser.

Qu'est-ce que la souffrance ? Question qui monte à toutes les lèvres. Pour ARISTOTE, douleur est synonyme de désagréable et s'oppose au plaisir, mais "tout acte est accompagné de plaisir ou de douleur" ; pour SPINOZA, la douleur fait partie des "trois émotions primaires" : à l'encontre du plaisir, c'est une source de chagrin. DARWIN pense que la douleur est la conséquence d'une stimulation excessive et l'exagération des sensations de chaleur, de toucher, de goût, d'odorat ... W. JAMES aboutit à une conclusion analogue : toute sensation devient désagréable ou douloureuse pour une certaine intensité.

Les travaux des physiologistes et des cliniciens abordent le problème de façon plus concrète. Parmi l'abondante documentation concernant cette question, nous retiendrons les ouvrages généraux de LEWIS (1942), LIVINGSTON (1942), WOLFF et HARDY (1947), CHAUCHARD (1947), LERICHE (1949 et 1953), HENAEGE-OGILVIE (1950), BAUDOUIN (1951), BUITENDJIK (1951 et 1961), MORHARDT (1951), ALAJOUANINE et coll. (1957), LAZORTHES et coll. (1959), BEECHER (1957) et SWEET (1959).

Nécessité physiologique, la "douleur peut être envisagée comme une information sur l'état du système sensoriel". (ALAJOUANINE, 1957). C'est un état d'alerte qui témoigne du bon fonctionnement de notre organisme ; elle rend compte des variations physiologiques de l'atmosphère nerveuse. Classiquement, la douleur est un "état de conscience de type affectif". Le langage courant englobe sous ce vocable général à la fois des maux précis et bien localisés et des états pathologiques généraux : ne parle-t-on pas tantôt d'une douleur, tantôt de la douleur, tantôt des douleurs ... Les cliniciens reconnaissent qu'ils abusent du terme parce qu'ils le considèrent comme un facteur surajouté à un état déterminé de neutralité fonctionnelle. Selon LERICHE (1957), il n'en est rien, car "la douleur est ou n'est pas dans des conditions apparemment identiques". Certes, on peut objecter que le coefficient personnel d'appréciation varie beaucoup d'un sujet à l'autre, mais il ne suffit pas pour tout expliquer. Pourquoi certaines peuplades encore primitives d'Australie et du Mexique, par exemple, sont-elles beaucoup plus endurantes au mal que d'autres civilisations au niveau intellectuel plus développé ? L'avènement de la civilisation moderne nous aurait-il rendu hypersensibles ? ...

Variant en intensité, en durée et selon le foyer atteint - trois critères essentiellement objectifs - la douleur possède une essence subjective malaisée à définir : "chaque patient, écrit DAUDET, fait sa douleur et le mal varie comme la voix du chanteur, selon l'acoustique de la salle". Cette subjectivité de la douleur fait partie intégrante de notre psychisme, suppose une organisation supérieure - des centres - capable de collationner les phénomènes. Néanmoins, la douleur peut s'extérioriser : chez l'Homme, le langage en est le meilleur témoin encore qu'imparfait, car il ne permet pas d'atteindre la rigueur mathématique souhaitée dans l'expression des résultats : l'arithmétique des

sensations douloureuses de WOLFF et HARDY (1947) (+) est elle-même très contestable parce qu'artificielle. Chez l'animal, les réactions qui accompagnent la perception douloureuse sont, à nos yeux, la seule objectivation de la souffrance.

Selon BEECHER (1957), ces réactions s'étendent du réflexe d'axone au réflexe conditionné. Elles intéressent l'activité squeletto-motrice, le système nerveux autonome et le psychisme.

Pour LAZORTHES et coll. (1959), les réflexes moteurs schématisent "le retrait et la fuite aux étages spinal et mésencéphalique, plutôt la lutte à l'étage hypothalamique".

Les réflexes végétatifs sont assez stéréotypés sur le plan cardio-vasculaire, digestif, respiratoire, etc... Pour LABORIT (1937), leur ensemble tend à réaliser "une réaction de défense de l'homéostasie". Ces réflexes n'exigent pas que la douleur soit consciente : l'arrêt cardiaque provoqué par une douleur intense (réflexe vagal) se produit chez l'animal décérébré.

Quant aux réactions psycho-affectives, chez l'homme, ce sont l'angoisse, la peur, l'anxiété, voire la résignation : elles influent sur le comportement général devant la douleur, soit pour la modérer soit pour l'amplifier.

Importance de l'écho réactionnel.

L'algésimétrie utilise les réflexes les plus simples :

-
- (+) Sur la peau, la dose de rayons infra-rouge nécessaire pour provoquer une sensation douloureuse est de 10 millicalories/cm²/sec. Un "dol" est la sensation douloureuse ressentie pour 14 millicalories/cm²/sec. au-dessus du seuil, soit $10 + 14 = 24$ millicalories/cm²/sec.
Le reproche général que l'on adresse à ces auteurs est le suivant : ils mesurent la cause de la sensation et non la sensation elle-même.

a) Réflexes d'organisation spinale : secousse de la queue du Rat ou de la Souris, tremblement du muscle cutané dorsal du Cobaye ou du Chien.

b) Réflexes à organisation principalement supra-spinale : cri, saut, fuite, combat, mâchonnement ... Modifications électro-encéphalographiques et électrocardiographiques, variations de respiration, de pression sanguine et du diamètre pupillaire ... servent aussi à étudier le comportement de l'animal devant la douleur.

Bref, il vaudrait mieux parler d'un "complexe douleur" comprenant une perturbation primaire de l'équilibre sensoriel sur laquelle vient se greffer une série de composantes psychophysiologiques d'alarme et de défense. La douleur est ainsi "un complexe sensitivo-réactionnel".

Mais quelles sont les structures anatomiques en cause ? Peut-on se faire une idée du "système nerveux de la douleur" ? Schématiquement, le phénomène algique comprend une partie inconsciente et une partie consciente que nous pouvons dissocier par l'étude des étages neurologiques.

A - LES REACTIONS INCONSCIENTES.

Une excitation douloureuse provoque des réactions à tous les étages sans qu'il lui soit indispensable de parvenir à la conscience. De nombreuses expériences de névraxotomie en témoignent.

- SHERRINGTON a montré que l'animal spinal réagit aux stimulations nociceptives (brûlure ou pincement d'une patte) par le retrait automatique accompagné de l'extension de la patte opposée, travaux confirmés par THOMPSON et GELLHORN (1945).

- L'animal décérébré (section de l'axe au-dessus du mésencéphale) réagit par des mouvements de fuite intéressant les quatre membres.

- L'animal hypothalamique (section sus-hypothalamique) répond violemment aux stimulus nociceptifs par des réactions de frayeur, de colère et de combat comportant des mouvements coordonnés, mais mal organisés. Une intense hyperactivité végétative, traduisant la mise en jeu de la substance réticulée vient compléter ce schéma. L'excitation électrique directe de l'hypothalamus chez le Chat, le Chien et le Singe reproduit ces réactions semblables à la pseudo-rage de Cannon, obtenue par excitation thalamique.

A l'heure actuelle, les neurophysiologistes admettent que la substance réticulée hypothalamique est le principal niveau de déclenchement des réactions inconscientes à la douleur.

B - LA DOULEUR CONSCIENTE

La douleur devient consciente après avoir franchi le thalamus. Pour HEAD (1920) et HOLMES (1947), le thalamus donne à la douleur sa "teinte affective pénible". Ce serait le point terminal des voies sensorielles de la douleur. Toutefois, cette conception est dépassée, l'électrophysiologie ayant montré que l'influx douloureux parvient au cortex. Pour LHERMITTE, le thalamus est "un filtre sélectif" ; la sensibilité douloureuse y serait en grande partie arrêtée de façon à protéger le cortex. NOICA et BALS considèrent aussi le thalamus comme "un amortisseur des influx sensitifs".

Le thalamus paraît suffire à la prise de conscience de la douleur mais n'est pas tout : le cortex est nécessaire pour la représenter dans le temps et l'espace. Les cliniciens parlent

alors d'algognosie et d'algothymie.

- L'algognosie est la reconnaissance de la douleur ; elle entrevoit sa localisation, son intensité et sa cause probable. La sensibilité douloureuse serait localisée dans les aires 2, 3, 6 et 7 de Brodmann.

- L'algothymie est l'émotion pénible que procure la sensation douloureuse. C'est en définitive le facteur le plus important pour le sujet qui la ressent.

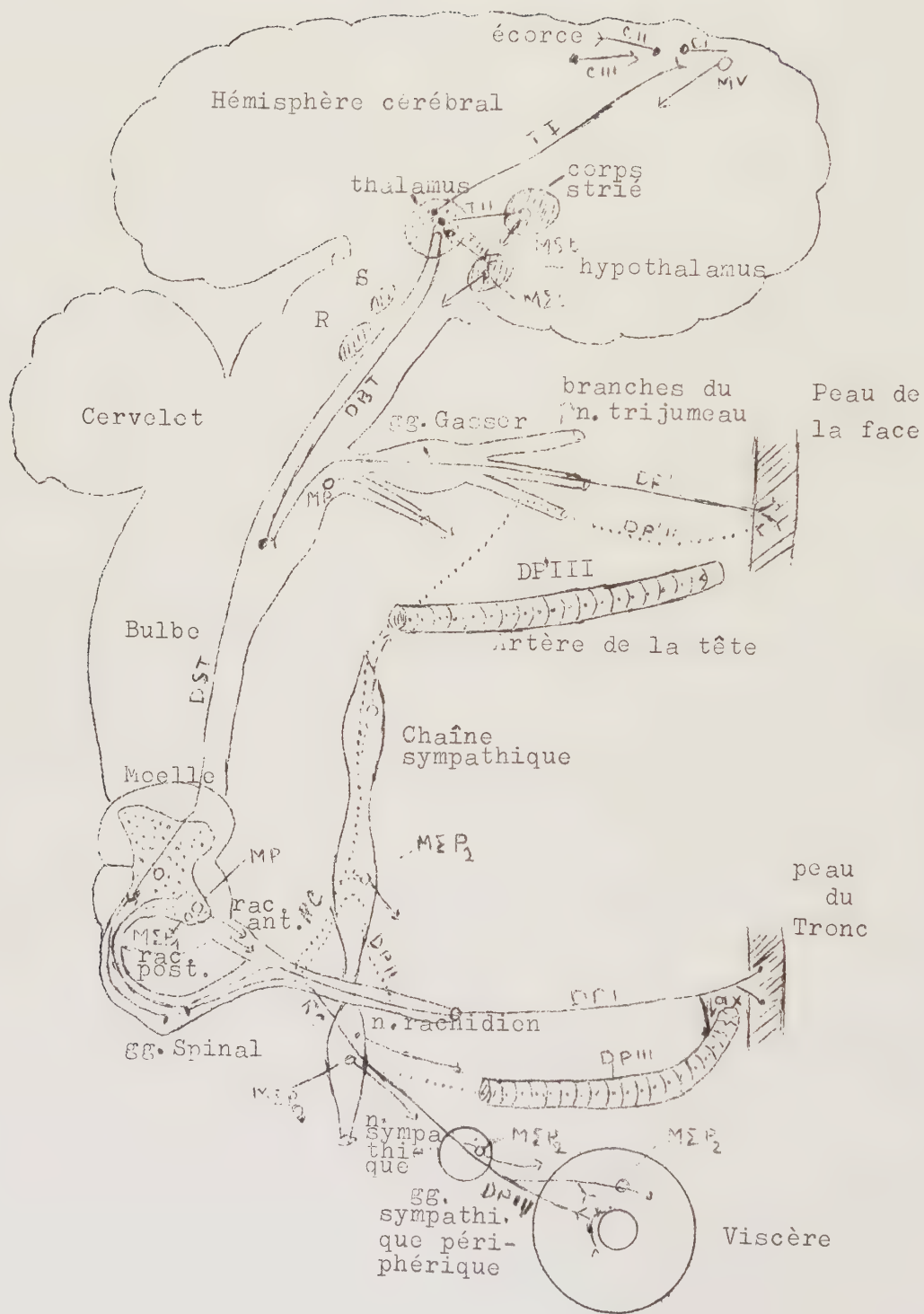
Considérée ainsi dans son ensemble, la douleur est devenue, avons-nous dit, "un état de conscience de type affectif".

En résumé, si l'on voulait brosser le tableau du système nerveux de la douleur, le meilleur moyen serait de suivre le trajet de l'influx : récepteurs périphériques, racines rachidiennes, moelle, bulbe et pédoncules cérébraux jusqu'au thalamus par la voie du faisceau spino-thalamique de Déjerine, puis thalamus-cortex par le faisceau thalamo-cortical (fig.1).

Enfin, avant de clore ce rapide aperçu sur les problèmes que pose l'étude de la douleur, envisageons la question du point de vue chimique.

LEWIS (1942) trouve expérimentalement que des extraits de peau injectés par voie intradermique provoquent de la douleur : ces extraits contiennent une "substance H" qui pour l'auteur n'est pas l'histamine. Pour ROSENTHAL (1950), il s'agit d'histamine qui est le médiateur chimique de la douleur cutanée. HABGOOD (1950) pense, lui aussi, que l'histamine est en jeu : l'histamine libérée stimule les terminaisons nerveuses.

Pour KEELE et coll. (1951) et ARMSTRONG et coll. (1957), l'histamine ne peut provoquer qu'une démangeaison. L'école de



SYSTEME NERVEUX DE LA DOULEUR
(schéma)

DPI, DPII, DPIII, neurones récepteurs périphériques; une seule fibre est représentée là où le trajet est commun: DPI, voie du nerf rachidien; DPII, id., avec détour par ganglion sympathique; DPIII, voie des plexus vasculaires.

DP'I, II, III, id. pour sensibilité de la face (trijumeau).

DPIV, sensibilité viscérale (douleur pathologique); en ax sur DPI, schéma d'un réflexe vaso-moteur d'axone. Les centres en vue latérale, la moelle sectionnée, le dos est en arrière.

DST, neurone sensitif spinothalamique.

DBT, n. bulbothalamique du trijumeau.

TI, TII, TIII, divers neurones thalamiques.

CI, CII, CIII, divers neurones sensitifs cérébraux. Les neurones moteurs, origine des réflexes de la douleur ne sont pas représentés en entier.

MV, n. de la motricité volontaire; MSt, n. de la motricité automatique des muscles squelettiques; $M \sum C$, n. de la régulation sympathique supérieure; MP', n. moteur périphérique d'un muscle masticateur (branche motrice du trijumeau); MP, n. moteur périphérique innervant les muscles squelettiques; $M \sum PI$, n. sympathique pré-ganglionnaire; $M \sum PII$, divers n. sympathiques post-ganglionnaires; certains d'entre eux innervent les muscles vasculaires et jouent un rôle pour déclencher et aggraver les douleurs.

RC, rameaux communicants,

gg, ganglion,

Rac, racine,

R, noyau rouge,

S, centre du sommeil.

Fig.I.- D'après Chauchard (1947).

KEELE a isolé la PPS (pain producing substance) à partir du plasma humain, des liquides d'inflammation riches en protéines, etc... La PPS est différente de la 5HT et de l'Hi mais ressemble beaucoup à la bradykinine.

Des études dans ce domaine nous permettront peut-être de connaître les substances qui sont responsables de la stimulation des terminaisons nerveuses in vivo.

CHAPITRE II

--

L'ANALGESIE

--

A - PRINCIPE DE L'ANALGESIE .

L'analgésie est l'abolition ou l'atténuation de la sensibilité à la douleur, sans perte de conscience et sans dépression des autres sensations. Cette définition exclut les médicaments qui bloquent à la périphérie les influx douloureux (anesthésiques locaux), qui suppriment la douleur en même temps que les autres sensations (anesthésiques généraux) ou qui agissent sur la cause de la douleur (anti-inflammatoires, antispasmodiques, antibiotiques...). Pour ceux-ci, il s'agit d'une thérapeutique causale dont la propriété analgésique n'est que le résultat souhaité mais fait partie, pharmacologiquement, du cortège des propriétés mineures qui accompagnent leur véritable action.

Les études algésimétriques sont toutes fondées sur l'élévation du "seuil de la douleur" : seuil mécanique, thermique ou électrique. Remarquons que le terme est impropre ; il s'agit, en fait, de la mesure du "seuil de réaction" à une stimulation nociceptive. Chez l'Homme, de telles études soulèvent de nombreuses difficultés surtout parce que l'expérimentateur est incapable d'établir une relation entre le "seuil de réaction" et le "seuil de la douleur". BEECHER (1959a et 1961) pense avoir cependant résolu en partie le problème :

- par l'utilisation de sujets volontaires.
- par l'emploi de techniques à deux inconnues - le médicament n'est connu ni du patient, ni de l'expérimentateur.

- par le recours aux placebos, certains sujets dans un lot étant des "placebos reactors" : JELLINEK (1946) conseille de les éliminer.
- enfin, par la pratique d'essais croisés.

Mais la critique qui semble avoir le plus de poids persiste ; c'est celle que soulève CATTEL (1943) : "L'élévation du seuil de la douleur - qui peut accompagner l'analgésie - est accessoire ; la véritable cause de l'analgésie réside dans des variations du psychisme qui amènent une perte de la sensibilité douloureuse, laquelle subsiste cependant (pour une intensité supérieure)". En fait, le "seuil de la douleur" est la mesure de la sensation originelle et non la mesure de la composante réactionnelle. Chez l'Homme, les analgésiques vrais agissent sur cette composante que BEECHER (1959b) appelle "reaction", partie intégrante du psychisme. Mais à quels niveaux se termine la sensation primaire ? Où commence la composante réactionnelle ? C'est précisément la limite qui sépare la douleur consciente des réactions inconscientes à la douleur et quoiqu'empirique, il est généralement admis que la sensation primaire s'étend de la périphérie à l'hypothalamus et au thalamus, la sensation secondaire ou "reaction" étant celle qui prend naissance au niveau du cortex.

Il faut donc admettre que les analgésiques narcotiques suppriment en grande partie la composante réactionnelle ou "mouvante", en empêchant le cortex de percevoir la sensation primaire. L'importance du facteur psychique, chez l'Homme, rend difficile les interprétations sur le pouvoir analgésique des médicaments étudiés par élévation du seuil de réaction.

Chez l'animal, il n'en est plus de même : dans ce cas, toute douleur est grave et a un sens, ce qui permet de comparer la douleur provoquée chez l'animal à la douleur pathologique hu-

maine (BEECHER, 1961). Ici, on étudie en fait le seuil de réaction et non le seuil de la douleur. Les études algésimétriques reposent sur l'étude d'une activité réflexe et non d'une activité corticale comme chez l'Homme : telle est la différence sur laquelle il convient d'insister. Expérimentalement, on a constaté qu'une des qualités des analgésiques était d'élever le seuil de cette activité réflexe d'où les nombreuses méthodes, procédés ingénieux et diaboliques, fruit de l'imagination des pharmacologues.

Remarquons que dans ce cas l'élévation du seuil de l'activité réflexe ne caractérise pas les analgésiques exclusivement: anesthésiques, hypnotiques ... élèvent aussi ce seuil. Ces études indispensables sur l'animal ne trouvent leur confirmation que lors des essais cliniques. Il faut donc considérer les résultats de l'expérimentation animale à la lumière des travaux cliniques ultérieurs.

Les difficultés n'en sont pas pour autant vaincues chez l'animal, le seuil de réaction étant lui-même sujet à des variations importantes comme le fait remarquer BEECHER (1957) :

- l'âge : les animaux jeunes sont les plus sensibles .
- le sexe paraît sans importance notable .
- la race, par contre, a une grande influence, d'où la nécessité d'opérer sur des lots homogènes pour pouvoir établir des comparaisons .
- de nombreux facteurs externes tels que la température,
- des facteurs internes : température de la peau, sueur, variations circulatoires (dus à la peur, à la fatigue..),
- la répétition des stimulations interviennent aussi.

B - MECANISME D'ACTION DES ANALGESIQUES-ANTIPYRETIQUES.

Malgré de nombreuses recherches, il faut bien reconnaître que le mécanisme d'action des analgésiques nous échappe encore. Et lorsque l'on considère la quantité de travaux effectués pour expliquer l'action de la morphine, on peut penser qu'il est illusoire de vouloir établir une "théorie unitaire". Pour la morphine, les hypothèses généralement admises font mention tantôt d'une action dépressive psychique, tantôt d'une hypersécrétion d'adrénaline ou d'un mécanisme cholinergique, ces deux dernières conjectures ne s'opposant pas et pouvant constituer ce que FLEURY (1960) appelle la "théorie neuro-végétative".

Le problème paraît encore plus complexe dans le cas des antalgiques. A proprement parler, ce ne sont pas de vrais analgésiques : FOURNEAU (1938), qui a créé le terme d'antalgiques, les oppose aux "euphorigéniques" ou analgésiques narcotiques. Fortuitement, l'expérience clinique a montré que sous l'action des antipyrétiques un certain nombre de petites douleurs disparaissaient ou se calmaient. Or en a conclu qu'à l'action antipyrétique est liée invariablement une action analgésique : les deux termes sont ainsi devenus synonymes et employés sans distinction pour désigner un même groupe pharmacologique.

Toutefois, la différence essentielle entre les analgésiques et les antalgiques repose sur le fait que ces derniers ne suppriment que les douleurs pathologiques sans se porter sur la sensibilité à la douleur ; c'est précisément ce second effet que les alcaloïdes de l'opium produisent ...

L'action analgésique des antalgiques doit être considérée en regard de leurs pouvoirs antipyrétique et anti-inflammatoire qui réalisent une thérapeutique essentiellement causale. Dans le cas de l'inflammation, des sensations douloureuses accompagnent

le phénomène : l'origine et le développement de cette douleur sont encore mal élucidés mais se placent vraisemblablement sous la dépendance de variations vasculaires faisant intervenir des médiateurs chimiques tels que l'histamine, la sérotonine, voire des substances plus complexes et encore mal connues comme la PPS, la leucotaxine ou les kinines.

Plaident en faveur d'un mécanisme compétitif, à des degrés divers, les effets antihistaminiques, antisérotoniniques et anti-kininiques des antipyrétiques analgésiques. Certains de ces effets paraissent sélectifs, d'autres sont à classer comme non spécifiques. Sont-ils en rapport avec l'analgésie ? La question reste ouverte.

I - Antagonisme des analgésiques antipyrétiques à l'égard de l'histamine, de la sérotonine et du "système kinine".

a) Actions antihistaminiques .

Pour quelques auteurs (ROSENTHAL, 1950, et HABGOOD, 1950), l'histamine serait responsable d'une certaine douleur essentiellement du type brûlure. Les effets antihistaminiques des antalgiques ont été mis en évidence :

a - Sur la perméabilité capillaire pour le salicylate de sodium (SWYER, 1948). Toutefois, COLLIER et coll. (1960b) ne peuvent trouver d'action semblable pour l'acétylsalicylate de calcium, la phénylbutazone, et l'amidopyrine selon la méthode de MILES et MILES (1952) pratiquée sur le Cobaye.

b - La phénylbutazone (JAKES et DOMENJOZ, 1950), l'amidopyrine et le salicylate de sodium (DOMENJOZ, 1960), le N-acétyl-p-aminophénol (FRIEDMAN, 1960) possèdent un effet anti-histaminique sur l'oreille perfusée de Lapin, selon la technique de

PISSEMSKY (1914). L'activité de 4,1 μ g d'amidopyrine, de 14 μ g de phénylbutazone et de 225 μ g de salicylate de sodium équivaut à celle d'1 μ g d'antergan (DOMENJOZ, 1960).

c - ZICHA et coll. (1961) préviennent le bronchospasme histaminique du Cobaye par le salicylate de sodium (10 mg/kg/ip), l'amidopyrine (50 mg/kg/ip.) et la phénylbutazone (50 mg/kg/ip.). La protection est excellente au bout de trois à six heures après l'injection de l'un de ces médicaments et peut se prolonger six à dix jours. Cet effet ne paraît donc pas en rapport avec l'analgésie en raison du délai d'action et de sa durée prolongée.

d - L'histamine (1000 μ g par voie sous-cutanée au niveau de la patte du Rat) provoque un oedème. GILFOIL et coll. (1962) trouvent que l'acide acétylsalicylique (100 mg/kg/s.cut.) empêche l'apparition de l'oedème ; par contre le salicylate de sodium et la phénylbutazone sont inactifs. Cette épreuve ne permet pas de distinguer d'une part la composante anti-inflammatoire, d'autre part le pouvoir antalgique : l'effet antihistaminique de l'aspirine n'est qu'une fragile présomption de son pouvoir antalgique vu que le salicylate de sodium et la phénylbutazone sont sans effet.

e - Pour COLLIER et coll. (1960b), la phénylbutazone (200-400 μ g/ml) et l'amidopyrine (20-100 μ g/ml) empêchent l'action contracturante de l'histamine sur l'iléon isolé de Cobaye, maintenu en survie dans un bain de 15 ml à l'aide d'une solution de Tyrode à 32°. Les deux substances étudiées provoquent une importante chute du tonus de l'organe, venant ainsi fausser l'interprétation des résultats. Il ne semble pas que l'on puisse, par cette méthode, rendre compte d'un effet antalgique.

b) Actions antisérotoniniques .

Les effets anti-5HT des analgésiques antipyrétiques ont été établis, depuis quelques années, par diverses épreuves :

a - Chez le Cobaye, la sérotonine provoque, comme l'histamine, un brochospasme que préviennent les antalgiques (ZICHA et coll., 1961).

b - L'antagonisme entre le salicylate de sodium et la sérotonine est démontré par GLOVER et coll. (1957), au niveau des vaisseaux de l'avant-bras, chez l'Homme. Il s'agit sans doute d'un effet purement vasculaire.

c - La sérotonine à la dose de 2 μ g par voie sous-cutanée au niveau de la patte du Rat cause un oedème. KELEMEN (1957) empêche l'apparition de l'oedème par l'administration de fortes doses de salicylate de sodium (500-600 mg/kg/s.cut.). L'aspirine (GILFOIL et coll., 1962), l'antipyrine et la phénylbutazone (THEOBALD et coll., 1958) sont actifs à des doses assez faibles.

L'action du salicylate de sodium paraît indirecte : il s'agirait de l'effet corticotrope des salicylés d'après KELEMEN (1957), GLOVER et coll. (1957) ... La surrénalectomie des animaux rend les salicylés inactifs, comme l'ont montré ROSKAM et Van CAUWENBERGE (1952), COSTE et coll. (1953).

Pour DOMENJOZ (1960), l'action corticotrope des salicylés est douteuse car les doses utilisées par ROSKAM et Van CAUWENBERGE (250 mg/kg/s.cut.) et à plus forte raison celles de KELEMEN (500-600 mg/kg/s.cut.) sont toxiques pour le Rat (14 à 45 % de mortalité). De plus, DOMENJOZ ne trouve pas que la surrénalectomie supprime l'action anti-oedémateuse de la phénylbutazone.

c) Actions antikiniques.

Plus intéressant, mais d'interprétation délicate, nous paraît l'antagonisme des antalgiques vis-à-vis du "système kinine" bradykinine, kallicroïne, etc... Ces peptides libérés d'une fraction globulinique du plasma sanguin par certaines enzymes - comme l'ont démontré ROCHA e SILVA et coll. (1949) pour la bradykinine, WERLE et coll. (1937 et 1950) pour la kallidine, PRADO et coll. (1956) pour la clostridine - sont inactivés s'ils restent au contact du plasma (HAMBERG et coll., 1957). Lorsqu'on les applique à de faibles concentrations sur la couche inférieure de l'épiderme, ils engendrent une douleur locale.

Les effets antagonistes de l'acide acétylsalicylique, de l'amidopyrine, de l'antipyrine et de la phénylbutazone à l'égard de la bradykinine, ont fait l'objet de quelques recherches, depuis deux ou trois ans. Nous les passons rapidement en revue car ils ne paraissent pas directement reliés à l'action analgésique.

- La phénylbutazone (100 mg/kg par voie intra-veineuse en injection lente continue) supprime l'effet hypotenseur de 0,5-2 mg/kg/iv. de bradykinine (LECOMTE et coll., 1960).

- L'acide acétylsalicylique sous forme de sel de Ca, soluble, l'amidopyrine et la phénylbutazone sodée suppriment la bronchoconstriction due à la bradykinine (10 unités⁽⁺⁾ par voie intra-veineuse) sans toucher à celle provoquée par l'histamine ou la sérotonine (COLLIER et coll., 1959 par la méthode de KONZETT et RISSLER, 1940). Cette action paraît spécifique des analgésiques antipyrétiques mais reste cependant limitée: en effet, si l'on augmente la dose de bradykinine, il apparaît à nouveau une bronchoconstriction. COLLIER et coll. (1960a) notent que l'amidopyrine et la phénylbutazone n'ont respectivement que la moitié et le huitième du pouvoir de l'aspirine (sel de Ca).

(+) 1 unité de bradykinine = 0.08 μ g de bradykinine pure.

- Chez le Lapin, la bradykinine (25 μ g par voie intra-dermique) amène un érythème localisé à l'endroit injecté que colore rapidement le bleu Geigy. La phénylbutazone (75 mg/kg par voie intra-péritonéale) retarde l'apparition de ce trouble (LECOMTE et coll., 1960). Chez le Cobaye, l'aspirine, la phénylbutazone et l'amidopyrine sont sans effet (COLLIER et coll., 1960b).

- L'antagonisme des analgésiques antipyrétiques vis-à-vis de l'action contraturante de la bradykinine sur l'iléon isolé de Cobaye ou le duodénum isolé de Rat n'a pas de rapport avec l'analgésie (COLLIER et coll. 1960b).

- Signalons aussi l'effet préventif de l'aspirine (100 mg/kg par voie sous-cutanée) sur l'oedème provoqué dans la patte du Rat par la bradykinine (10 μ g par voie sous-cutanée), effet que ne produisent pas les antihistaminiques, d'après STURMER et CERLETTI (1961).

II - Action analgésique et système nerveux .

L'action essentielle des antipyrétiques se porte sur les centres de la thermorégulation. Ces centres végétatifs sont situés dans l'hypothalamus (BAZETT et coll., 1933) et contrôlent la vaso-motricité, la sudation, la ventilation pulmonaire, la pilo-motricité, certaines sécrétions hormonales ainsi que l'intensité des combustions cellulaires ...

Parmi les antithermiques, certains agissent d'une manière spécifique en s'attaquant directement à la cause provocatrice de l'hyperthermie telle la quinine vis-à-vis de l'hématozoaire du paludisme, les antibiotiques ... D'autres interviennent en s'attaquant non à la cause mais au mécanisme régulateur thermique : antipyrine, pyramidon, etc... Ils diminuent le métabolisme de

base en exerçant une action dépressive sur les centres nerveux thermo-régulateurs et en augmentant la déperdition de chaleur.

Les centres thermo-régulateurs localisés dans l'hypothalamus sont entre eux en relation étroite. Nous savons le rôle prépondérant de l'hypothalamus dans la douleur. Il s'ensuit que les antalgiques possèderaient ce pouvoir analgésique, vraisemblablement à la faveur d'une action dépressive sur ces centres - aux connexions étroites - contrôlant à la fois la douleur et la thermo-régulation. SCHMIEDEBERG et GOTTLIEB ont sans doute voulu exprimer une telle conception lorsqu'ils ont appelé les antithermiques des "narcotiques des centres de la thermo-régulation". Et TIFFENEAU (1924) allait plus loin : "Les médicaments de l'hypothermie, qu'on appelle indifféremment antipyrétiques ou antithermiques, sont des substances agissant électivement sur les centres nerveux et exerçant sur ceux-ci une action sédatrice qui se manifeste surtout sur les cellules de la perception de la douleur et sur les centres thermorégulateurs". En l'absence de preuves expérimentales, nous ne pouvons retenir ces idées qu'en tant qu'hypothèses de travail. Pour HIRSCHFELDER et coll. (1926), il est impossible de trouver expérimentalement deux mécanismes différents dont l'un se rapporterait à l'action analgésique et l'autre à l'action antipyrétique.

Toutefois, dans la mesure où on attribue les maux de tête à une vasoconstriction cérébrale, il convient de remarquer que la plupart des antalgiques possèdent la propriété de rétablir un flux sanguin normal à ce niveau : les expériences déjà anciennes de WEBER (1909), BEREZIN (1916), YAMAKITA (1922) et MIWA et coll. (1928) en témoignent.

III - Action analgésique et molécules marquées.

En 1954, Mac DONALD écrivait : "On a besoin de quelque chose comme des traceurs techniques pour établir la localisation réelle de l'action du médicament. Il est probable qu'en introduisant un isotope radioactif ...". Malheureusement, nous n'en sommes pas encore là !

Dernière venue parmi les méthodes d'investigation pour l'étude du lieu d'action des médicaments, que nous apporte l'utilisation des corps marqués ? Entreprises d'abord pour la morphine et les alcaloïdes de l'opium (ELLIOTT et coll., 1949 ; LATHAN et coll., 1951 ; MILLER et coll., 1955 ; HUG et coll., 1960 ; WUEPPER et coll., 1960), ces études ont récemment été étendues aux antalgiques (BRODIE et coll., 1957 ; BORST et coll., 1956 ; BOUSQUET et CHRISTIAN, 1960 ; DAVISON et coll., 1961 ; GOLDBERG et coll. 1961). Dans toutes les espèces animales considérées - Souris, Rats, Chats, Chiens et Singes - l'hypophyse contient deux à trois fois plus de corps marqué que les diverses zones cérébrales : ce fait peut être expliqué par la vascularisation importante de l'organe.

Pour DAVISON et coll. (1961), la distribution de l'acide salicylique dans le cerveau de Rats, de N-acétyl-p-aminophénol, de salicylamide et d'acide salicylique dans le cerveau de Chats, de Chiens et de Singes ne montre pas de localisation préférentielle dans les zones contrôlant la température et la douleur (hypothalamus et thalamus). Ces travaux sont en accord avec ceux de BRODIE et coll. (1957) pour l'aminopyrine chez le Chat, de GOLDBERG et coll. (1961) pour le salicylate chez le Chat, de BOUSQUET et CHRISTIAN (1960) pour le salicylamide chez le Rat et de BORST et coll. (1956) pour l'acétylsalicylate chez le Rat. Ces derniers auteurs ont étudié la fixation du salicylate plutôt que celle de l'acétylsalicylate, le carbone marqué étant ce-

lui de la fonction acide.

A la lumière de ces travaux, nous pouvons penser que l'hypothalamus et le thalamus ne peuvent rendre compte de leur rôle prépondérant dans la douleur par une fixation importante des dérivés analgésiques pour plusieurs raisons dont les principales sont :

- l'hydrolyse rapide de ces dérivés,
- la densité du réseau vasculaire très variable au niveau de ces centres dont l'imprégnation est compliquée du coefficient de solubilité des corps dans les lipides (BRODIE et coll., 1957). Il est donc impossible dans ces conditions de rendre compte d'une véritable affinité chimique entre l'analgésique et le centre qu'il touche.

Pourtant, cette action analgésique au niveau de l'hypothalamus est bien mise en évidence par les expériences de :

- NAPOLITANO et LONGO (1957) : la stimulation électrique de l'hypothalamus, chez le Lapin, provoque une réaction de fuite avec contorsions, sauts et cris de l'animal. Les antipyrétiques analgésiques, tout comme la chlorpromazine, la réserpine et quelques barbituriques diminuent l'excitabilité de l'hypothalamus. Les doses actives sont pour l'aspirine 50 mg/kg/iv (sel de Na) et pour le pyramidon 25 mg/kg/iv.

- LIM (1960) : l'injection à des Chiens de solutions hypertoniques provoque une augmentation de la pression sanguine avec cris et lutte. L'aminopyrine (25 mg/kg/iv) diminue dans ce cas la réponse hypertensive - ce qui témoigne d'une action centrale - mais ne supprime en rien les cris et le combat.

- CONCLUSION -

De tels résultats peuvent paraître décevants; à la véri-

té, comme le fait remarquer HAZARD (1957), "c'est tout le procès de la localisation en général que l'on peut faire ici, étant donné qu'il y a un apport vasculaire très variable au niveau des centres intéressés. Lorsque les recherches chimiques auront été assez poussées, on pourra démontrer sans doute qu'il y a une véritable affinité chimique entre l'analgésique et le centre qu'il touche".

CHAPITRE III

-:-

RESULTATS OBTENUS DANS LA SERIE DES ANTIPYRETIQUES- ANALGESIQUES PAR LES METHODES CLASSIQUES EN ALGESIMETRIE EXPERIMENTALE.

-:-

Les nombreuses méthodes proposées pour l'étude d'un analgésique ont été récemment exposées avec beaucoup de détails par BEECHER (1957) et CHEYMOL et coll. (1959^a). Nous renvoyons le lecteur à ces deux documentations principales.

Toutefois, il convient de remarquer que selon les méthodes utilisées les résultats sont différents: vraisemblablement, le centre nerveux atteint par les divers analgésiques n'est pas le même et l'on conçoit ainsi les divergences observées d'une méthode à l'autre. Plus grave et fréquent nous paraît être le cas des contradictions flagrantes dans les conclusions apportées par divers auteurs ayant eu recours à la même technique pharmacologique. Et c'est la raison pour laquelle nous avons jugé utile d'exposer dans le tableau 1 les principaux résultats obtenus par diverses épreuves d'expérimentation animale avec les analgésiques antipyrétiques suivants:

- 1°- Acide acétylsalicylique.
- 2°- Salicylate de sodium.
- 3°- Salicylamide.
- 4°- Amidopyrine.
- 5°- Antipyrine.
- 6°- Phénylbutazone.
- 7°- Phénacétine.
- 8°- N-acétyl-p-aminophénol.
- 9°- Acétanilide.

-:-

Tableau I

I° - Acide acétylsalicylique

Nature du stimulus.	Espèce animale.	Voie d'administration.	Dose.	Degré d'activité.	Auteurs
Thermique	Chien	Orale	1,95 g/anim.	12,5 %	ANDREWS et coll. (1941)
-	Cobaye	?	20 mg/100 g	Irrégulier	HILDEBRANDT (1934)
-	Cobaye	Intra-péritonéale	100 mg/anim.	40 %	WINDER et coll. (1946)
-	Rat	Sous-cutané	600 mg/kg	Néant	SMITH et coll. (1943)
-	Rat	Orale	450 mg/kg	Moyen (33) ¹	SMITH et coll. (1943)
-	Rat	Orale	2,5 g/kg	Néant	ERCOLI et coll. (1945)
-	Rat	Intra-veineuse	490 mg/kg	Actif	DAVIES et coll. (1946)
-	Rat	Orale	0,35 g/kg	AD50 ⁽²⁾	HART (1947)
-	Rat	Orale	1 g/kg	Néant	CÂHEN et coll. (1948)
-	Rat	Sous-cutané	600 mg/kg	Néant	TYE et coll. (1952)
-	Rat	Orale	1 g/kg	Néant	CUNNINGHAM et coll. (1957)
-	Souris	Sous-cutané	600 mg/kg	Néant	WOOLFE et coll. (1944)
-	Souris	Orale	400 mg/kg	DMA ⁽³⁾	CARRON et coll. (1952)
-	Souris	Intra-péritonéale	50 mg/kg	Moyen ⁽⁴⁾	BEN-BASSAT et coll. (1959)
-	Rat	Orale	400 mg/kg	Néant	WELAVER et coll. (1961)

Mécanique	Cobaye	Orale	40 mg/100 g	Actif(4/4)	HESSE et coll.(1930b)
-	Rat	Orale	200 mg/kg	20 %	EAGLE et coll.(1950)
-	Rat	Intra-péritonéale	450mg/kg(DL50)	Actif	WAY et coll. (1953)
-	Rat	Intra-péritonéale	200 mg/kg	Néant	COLLIER et coll.(1956)
-	Souris	Orale	1 g/kg	Néant	HAFFNER (1929)
-	Souris	Orale	1,4 g/kg	Néant	HESSE (1930a)
Chimique					
Acide acétique	Souris	Orale	190 mg/kg	ED50 ⁽⁵⁾	KOSTER et coll.(1959)
- chlorhydrique	Souris	Orale	100 mg/kg	ED50 ⁵	WEAVER et coll.(1961)
Nitrate d'Ag	Rat	Orale	1 mg/g	Actif	LABELLE et coll.(1951)
Phénylbenzoquinone	Souris	Orale	165 mg/kg	ED50 ⁽⁵⁾	SIEGMUND et coll.(1957)
-	Souris	Sous-cutanée	68 mg/kg	ED50 ⁽⁵⁾	HENDERSHOT et coll.(1959)
-	Souris	Orale	38 mg/kg	ED50 ⁽⁵⁾	KEITH (1960)
-	Souris	Orale	200 mg/kg	61,5 %	CAUSA (1961)
			400 mg/kg	81 %	
Electrique					
Dent	Chien	Sous-cutanée	50 mg/kg	Actif	KOLL et coll.(1941)
-	Lapin	Orale	0,25-1g/kg	Actif	DUCHENE-MARULLAZ et coll.(1962)
Hypothalamus	Lapin	Intra-veineuse	50 mg/kg	20-30 %	NAPOLITANO et coll.(1957)

Nature du stimulus.	Espèce animale.	Voie d'administration.	Dose.	Degré d'activité.	Auteurs
Electrique					
Peau	Chien	Orale	40 mg/kg	Actif	KNOWLTON et coll.(1943)
Queue	Souris	Sous-cutanée	500 mg/kg	Actif	KUETER et coll.(1943)
Queue	Souris	Intra-péritonéale	580 mg/kg	ED50 ⁽⁵⁾	NILSEN (1961)
Rectum	Rat	Orale	450 mg/kg	MED50 ⁽⁶⁾	GIBSON et coll.(1955)
Scrotum	Rat	Orale	30 mg/anim.	Actif	MACHT et coll.(1940)

2°- Salicylate de Sodium.

Thermique	Rat	Sous-cutanée	300 mg/kg	Néant	SMITH et coll.(1943)
-	Rat	Orale	520 mg/kg	Faible(8) ¹	SMITH et coll.(1943)
-	Rat	Orale	0,13 g/kg	50 % ⁽⁴⁾	HART (1947)
-	Souris	Intra-péritonéale	64 mg/kg	Faible	BEN-BASSAT et coll.(1959)
-	Souris	Orale	150 mg/kg	Néant	KAMEYAMA (1961)
Mécanique	Cobaye	Orale	100mg/100g(DL)	5/6	HESSE et coll.(1930b)
-	Rat	Sous-cutanée	50 mg/kg	Actif	RANDALL et coll.(1957)
-	Souris	Orale	0,3 mg/g	Néant	HESSE (1930a)
-	Souris	Orale	150 mg/kg	Néant	KAMEYAMA (1961)
Chimique					
Acide acétique	Souris	Orale	1 g/kg	Faible	KOSTER et coll.(1959)
Phénylbenzo-quinone	Souris	Sous-cutanée	250 mg/kg	ED50 ⁽⁵⁾	HENDERSHOT et coll.(1959)

Chimique					
Phénylbenzo-quinone	Souris	Orale	250 mg/kg	ED50 ⁽⁵⁾	KEITH (1960)
Electrique					
Dent	Chien	Sous-cutanée	50 mg/kg	Actif	KOLL et coll.(1941)
Rectum	Rat	Orale	600 mg/kg	MED50 ⁽⁶⁾	GIBSON et coll.(1955)
Scrotum	Rat	Sous-cutanée	10 mg/anim.	Actif	MACHT et coll.(1940)

3°- Salicylamide

Thermique	Rat	Orale	0,06 g/kg	AD50 ⁽²⁾	HART (1947)
-	Rat	Orale	70 mg/kg	Faible	BOREUS et coll.(1953)
-	Souris	Orale	0,30 g/kg	DMA ⁽³⁾	CARRON et coll.(1952)
-	Souris	Intra-péritonéale	58 mg/kg	Moyen ⁽⁴⁾	BEN-BASSAT et coll.(1959)
-	Souris	Orale	150 mg/kg	Faible	KAMEYAMA (1961)
Mécanique	Rat	Intra-péritonéale	175 mg/kg	Actif	WAY et coll.(1953)
-	Rat	Intra-péritonéale	175 mg/kg	Actif	COLLIER et coll.(1956)
-	Souris	Orale	150 mg/kg	Faible	KAMEYAMA (1961)
Chimique					
Acide acétique	Souris	Orale	310 mg/kg	ED50 ⁽⁵⁾	KOSTER et coll.(1959)
Phénylbenzo-quinone	Souris	Sous-cutanée	170 mg/kg	ED50 ⁽⁵⁾	HENDERSHOT et coll.(1959)

Nature du stimulus.	Espèce animale.	Voie d'administration.	Dose.	Degré d'activité.	Auteurs
Electrique					
Dent	Lapin	Intra-péritonéale	100 mg/kg	Faible	EICHLER et coll.(1957)
-	Lapin	Orale	1,2 g/kg	50 %	GORDONOFF (1957)
-	Lapin	Orale	0,25-1g/kg	Actif	DUCHENE-MARULLAZ et coll. (1962)
Queue	Souris	Intra-péritonéale	216 mg/kg	ED50 ⁽⁵⁾	NILSEN (1961)
Rectum	Rat	Orale	75 mg/kg	MED50 ⁽⁶⁾	GIBSON et coll.(1955)

4°- Amidopyrine = Pyraridon = 4-diméthylaminoantipyrine.

Thermique	Rat	Sous-cutanée Orale	300 mg/kg 900 mg/kg	Actif(64) ¹ Néant	SMITH et coll.(1943)
-	Rat	Orale	1-1,5g/kg	Faible	ERCOLI et coll.(1945)
-	Rat	Orale	0,75 g/kg	AD50 ⁽²⁾	HART (1946 et 1947)
-	Rat	Orale	0,75 g/kg	Actif	CAHEN et coll.(1948)
-	Rat	Orale	0,35 g/kg	13 %	RENAULT et coll.(1956)
-	Souris	Sous-cutanée	300 mg/kg	6/10	WOOLFE et coll.(1944)
-	Souris	Orale	200 mg/kg	DMA ⁽³⁾	CARRON et coll.(1952)
-	Souris	Intra-péritonéale	100 mg/kg	Actif	JACOB et coll. (1952)
-	Souris	Sous-cutanée	200 mg/kg	Néant	OHLILSON (1953)
Mécanique	Cobaye	Orale	60 mg/100g	Néant	HESSE et coll.(1930b)
-	Rat	Sous-cutanée	50 mg/kg	Actif	RANDALL et coll.(1957)
-	Souris	Orale	0,5 g/kg	Actif	HAFFNER (1929)
-	Souris	Orale	0,3 mg/g	60 %	HESSE (1930a)

Chimique	Souris	Orale	112 mg/kg	ED50 ⁽⁵⁾	KOSTER et coll.(1959)
Acide acétique					
Acide chlorhydrique	Rat	Orale	100 mg/kg	0/5	ECKHARDT et coll.(1958)
-	Souris	Orale	100 mg/kg	2/7	ECKHARDT et coll.(1958)
Phénylbenzoquinone	Souris	Orale	98 mg/kg	ED50 ⁽⁵⁾	SIEGMUND et coll.(1957)
-	Rat	Orale	100 mg/kg	0/5	ECKHARDT et coll.(1958)
-	Souris	Orale	100 mg/kg	4/5	ECKHARDT et coll.(1958)
-	Souris	Orale	150 mg/kg	ED50 ⁽⁵⁾	KEITH (1960)
-	Souris	Orale	200 mg/kg	70 %	CAUSA et coll.(1961)
			400 mg/kg	95 %	
Electrique					
Dent	Chien	Sous-cutanée	50 mg/kg	Actif	KOLL et coll.(1941)
-	Lapin	Intra-veineuse	20 mg/kg	13 %	
			50 mg/kg	30 %	WILHEMI (1949)
			100 mg/kg	Toxique	
-	Lapin	Orale	100 mg/kg	30 %	FLEISCH et coll.(1953)
			200 mg/kg	45 %	
-	Lapin	Orale	200 mg/kg	Actif	FROMMEL et coll.(1953)
-	Lapin	Sous-cutanée	150 mg/kg	50 %	GORDONOFF (1957)
-	Lapin	Intra-veineuse	50 mg/kg	30 %	DOMENJOZ (1960)
-	Lapin	Orale	500 mg/kg	Actif	DUCHENE-MARRULAZ et coll. (1962)
-	Cobaye	Sous-cutanée	50 mg/kg	45 %	RADOUCO-THOMAS et coll. (1957)

Nature du stimulus.	Espèce animale.	Voie d'administration	Dose	Degré d'activité	Auteurs
Electrique	Lapin	Intra-veineuse	30 mg/kg	30 %	NAPOLITANO et coll. (1957)
Hypothalamus	Souris	Sous-cutanée	170 mg/kg	50 %	KRAUSHAAR (1953)
Queue	Souris	Intra-péritonéale	89 mg/kg	ED50 ⁽⁵⁾	NILSEN (1961)
-	Rat	Orale	450 mg/kg	MED50 ⁽⁶⁾	GIBSON et coll. (1955)
Rectum	Rat	Orale	30 mg/anim.	Actif	NACHT et coll. (1940)
Scrotum					

5°- Antipyrine = Phénazone

Thermique	Cobaye	?			
-	Rat	Sous-cutanée	25 mg/100g	Irrégulier	HILDEBRANDT (1934)
-	Rat	Orale	600 mg/kg	Moyen (39) ¹	SMITH et coll. (1943)
-	Rat	Orale	900 mg/kg	Faible (6) ¹	SMITH et coll. (1943)
-	Souris	Sous-cutanée	0,22 g/kg	AD50 ⁽²⁾	HART (1946 et 1947)
-	Souris	Orale	400 mg/kg	3/10	WOOLFE et coll. (1944)
-	Souris	Orale	0,25 g/kg	DMA	CARRON et coll. (1952)
-	Souris	Orale	100 mg/kg	Néant	KAMEYAMA (1961)
			250 mg/kg	Moyen	
			350 mg/kg	Fort	
Mécanique	Souris	Orale	1 g/kg	Néant	HAFFNER (1929)
-	Souris	Orale	0,9 mg/g (tox.)	30 %	HESSE (1930a)
-	Souris	Orale	150 mg/kg	Néant	KAMEYAMA (1961)
			225 mg/kg	Léger	
			338 mg/kg	Fort	
Chimique					
Phénylbenzoquinone	Souris	Sous-cutanée	94 mg/kg	ED50 ⁽⁵⁾	HENDERSHOT et coll. (1958)

Electrique

Dent	Chien	Sous-cutannée	50 mg/kg	Actif	KOLL et coll. (1941)
-	Lapin	Orale	300 mg/kg	Léger	FROMIET et coll. (1953)
Queue	Souris	Orale	200 mg/kg	24 %	SING-GREWAL (1952)
-	Souris	Intra-péritonéale	400 mg/kg	33 %	NILSEN (1961)
Rectum	Rat	Orale	207 mg/kg	ED50 ⁽⁵⁾	GIBSON (1955)
Scrotum	Rat	Sous-cutannée	75 mg/kg	MED50 ⁽⁶⁾	MACHT et coll. (1940)
			10 mg/anim.	Actif	

6°.- Phénylbutazone = Butazolidine

Thermique	Rat	Orale	150 mg/kg	Néant	SAXENA et coll. (1957)
-	Souris	Intra-péritonéale	33 mg/kg	Moyen ⁽⁴⁾	BEN-BASSAT et coll. (1959)
-	Souris	Orale	200 mg/kg	Faible	KAMEYAMA (1961)
Mécanique	Rat	Sous-cutannée	50 mg/kg	Actif	RANDALL et coll. (1957)
-	Souris	Orale	150 mg/kg	Moyen	KAMEYAMA (1961)
Chimique					
Phénylbenzoquinone	Souris	Sous-cutannée	42 mg/kg	ED50 ⁽⁵⁾	HENDERSHOT et coll. (1959)
-	Souris	Orale	400 mg/kg	ED50 ⁽⁵⁾	KEITH (1960)
Electrique					
Dent	Lapin	Intra-veineuse	50 mg/kg	38 %	DOMENJOZ (1952 et 1953)
-	Lapin	Orale	200 mg/kg	30 %	FLEISCH et coll. (1953)
-	Lapin	Orale	600 mg/kg	23 %	DOMENJOZ (1960)
-	Cobaye	Sous-cutannée	50 mg/kg	45 %	RADOUCO-THOMAS et coll. (1957)
Queue	Souris	Intra-péritonéale	174 mg/kg	ED50 ⁽⁵⁾	NILSEN (1961)

Nature du stimulus.	Espèce animale.	Voie d'administration	Dose	Degré d'activité.	Auteurs
7°- Phénacétine = Acétophénétidine.					
Thermique	Cobaye	?	30 mg/100 g	Irrégulier	HILDEBRANDT (1934)
-	Rat	Sous-cutanée	600 mg/kg	Néant	SMITH et coll. (1943)
-	Rat	Orale	900 mg/kg	Faible (24) ¹	SMITH et coll. (1943)
-	Rat	Orale	0,56 g/kg	AD50 ²	HART (1947)
-	Rat	Orale	200 mg/kg	50 %	BOREUS et coll. (1953)
-	Rat	Orale	500 mg/kg	21 %	RENAULT et coll. (1956)
-	Souris	Intra-péritonéale	66 mg/kg	Moyen (4)	BEN-BASSAT et coll. (1959)
-	Souris	Orale	150 mg/kg	Moyen	KAMEYAMA (1961)
Mécanique	Cobaye	Orale	100 mg/100 g	Néant	HESSE et coll. (1930b)
-	Rat	Orale	200 mg/kg	60 %	EAGLE et coll. (1950)
-	Souris	Orale	0,7 g/kg	Actif	HAFFNER (1929)
-	Souris	Orale	1,5 mg/g (DL50)	60 %	HESSE (1930a)
-	Souris	Orale	150 mg/kg	Néant	KAMEYAMA (1961)
Electrique	Lapin	Orale	100 mg/kg	25 %	FLEISCH et coll. (1953)
-	Lapin	Orale	200 mg/kg	Moyen	FRONMEL et coll. (1953)
-	Lapin	Intra-péritonéale	100 mg/kg	25 %	EICHLER et coll. (1957)
Queue	Souris	Intra-péritonéale	270 mg/kg	ED50 (5)	NILSEN (1961)
Rectum	Rat	Orale	750 mg/kg	MED50 (6)	GIBSON et coll. (1955)
Scrotum	Rat	Orale	30 mg/anim.	Actif	MACHT et coll. (1940)

8°- N-acétyl-paraaminophénol.

Thermique	Rat	Orale	200 mg/kg	50 %	BOREUS et coll.(1953)
-	Rat	Orale	500 mg/kg	25 %	RENAUET et coll.(1956)
Chimique					
Phénylbenzoquinone	Souris	Sous-cutanée	220 mg/kg	ED50 ⁽⁵⁾	HENDERSHOT et coll.(1959)
Electrique					
Dent	Lapin	Orale	50 mg/kg	Néant	FROMMEL et coll.(1953)

9°- Acétanilide.

Thermique	Rat	Sous-cutanée	600 mg/kg	Faible(20) ¹	SMITH et coll.(1943)
-	Rat	Orale	900 mg/kg	Faible(13) ¹	SMITH et coll.(1943)
-	Souris	Orale	150 mg/kg	Fort	KAMEYAMA (1961)
Mécanique	Souris	Orale	0,8 mg/g	Néant	HESSE (1930a)
-	Souris	Orale	150 mg/kg	Moyen	KAMEYAMA (1961)
Electrique					
Peau du dos	Singe	Orale	100 mg/kg	Actif	SMITH (1938)
Queue	Souris	Intra-péritonéale	225 mg/kg	ED50 ⁵	NILSEN (1961)
Rectum	Rat	Orale	150 mg/kg	MED50 ⁽⁶⁾	GIBSON et coll.(1955)
Scrotum	Rat	Sous-cutanée	4 mg/anim.	Actif	MACHT et coll.(1940)

- (1) = Le chiffre entre parenthèses indique les degrés d'analgésie arbitrairement choisis par les auteurs.
- (2) = AD 50 = Dose analgésique pour 50 % des animaux d'un même lot.
- (3) = DMA = Dose minimale analgésique.
- (4) = Ces auteurs rapportent l'activité analgésique du 1/10 de la DL50.
- (5) = ED50 = Dose effective pour 50 % des animaux
- (6) = MED50 = Dose minimale effective pour 50 % des animaux.

Discussion. -

De l'ensemble de ce tableau, nous pouvons retenir que :

1°- Les méthodes thermiques et mécaniques sont sans intérêt pour l'étude du pouvoir analgésique des antipyrétiques. Les quelques résultats positifs obtenus dans cette série l'ont été à des doses très fortes, bien souvent toxiques.

2°- Les méthodes chimiques sont très intéressantes en tant qu'épreuves de sélection ("screening" des anglo-saxons). Le "writhing test" à la phénylbenzoquinone, malgré les grandes différences notées selon les divers laboratoires où il a été pratiqué à une grande échelle (cf. aspirine), est à recommander en raison de sa rapidité et de la possibilité d'opérer sur un grand nombre d'animaux. Il permet de discerner des corps faiblement analgésiques chez l'animal. Toutefois, cette épreuve n'est pas spécifique puisque d'autres médicaments non classés parmi les analgésiques fournissent des résultats intéressants (HENDERSHOT et coll., 1959 ; KOSTER, 1959).

3°- Les méthodes électriques, en particulier la stimulation électrique de la pulpe dentaire du Lapin, sont des méthodes plus fines mais aussi d'exécution plus laborieuse. Néanmoins, leur mise en pratique est indispensable parce qu'elles permettent d'établir une comparaison des résultats obtenus chez l'homme et chez l'animal.

Les méthodes électriques faisant intervenir le comportement de l'animal (WEISS et LATIES, 1961) permettront peut-être de trouver une corrélation plus étroite avec les données de la clinique ; dans ce cas, l'animal apprend à apprécier un stimulus douloureux ce qui permet d'établir un parallèle avec la douleur humaine, fruit de l'expérience.

CHAPITRE IV

-:-

HISTORIQUE DE LA STIMULATION ELECTRIQUE DES DENTS.

-:-

Pour ROSSIGNOL (1958), "la stimulation électrique est la question qui provoque la réponse de l'organisme ou de l'organe interrogé et chacun sait que la manière de poser la question n'est pas sans retentir sur la réponse". Comme nous avons pu le constater, la stimulation a une grande importance sur les résultats obtenus : pour retracer l'historique de l'emploi en pharmacologie de la stimulation électrique des dents, nous avons classé les courants selon leur forme, ordre qui se justifie d'ailleurs du fait que les premiers dispositifs électriques utilisés (chariot de Dubois-Reymond, décharges de condensateur ...) ont été bien vite abandonnés en raison de leurs inconvénients et des progrès des techniques électroniques. Successivement, nous examinerons en les discutant :

- le courant faradique (chariot de Dubois-Reymond),
- les décharges de condensateur,
- le courant alternatif,
- le courant rectangulaire,

qui ont été utilisés pour stimuler l'organe dentaire.

A/ COURANT FARADIQUE.

L'Homme paraît avoir été le premier à expérimenter la douleur produite par stimulation électrique des dents. Le promoteur de la méthode est SCHRODER (1905 et 1907) : l'appareillage

utilisé n'est guère précis et les résultats obtenus dans la série des anesthésiques sont, de ce fait, aléatoires. MOHRKE (1921) reprend néanmoins cette méthode pour l'étude de divers alcaloïdes de l'opium et compare ses résultats avec ceux de MACHT et coll. (1916) obtenus par stimulation électrique de la peau humaine. MOHRKE conclut que la stimulation électrique de la dent est préférable à celle de la peau.

HEINROTH (1926), HESSE et REICHELT (1933), JORES et coll. (1937), KIESSIG et coll. (1941) utilisent aussi un dispositif analogue au chariot de Dubois-Reymond pour éprouver la vitalité de la dent. En outre, HESSE et REICHELT (1933) essaient les antipyrétiques par voie orale, seuls ou combinés : le mélange acétylsalicylate de sodium (0,25 g), phénacétine (0,25 g) et phosphate de codéine (0,01 g) élève de façon notable le seuil de perception douloureuse. FREUND (1936) reprend ce travail et l'applique aux barbituriques et à quelques antipyrétiques : l'auteur remarquant que le seuil varie en fonction des dents stimulées, fait la moyenne du seuil de plusieurs dents ; de l'ensemble de son travail, retenons surtout l'action analgésique de l'antipyrine.

Le Chien et le Chat ne paraissent pas avoir été soumis à l'action d'un tel dispositif. Par contre, l'utilisation rationnelle du Lapin pour cette épreuve remonte à l'école japonaise de NAGIRA et coll. (1930 et 1931), KONDO (1930), YAO (1933), et à l'école suisse de GORDONOFF avec BADT (1935) et RUCKSTUHL (1939), qui la pratiquent depuis 1931 (GORDONOFF, 1962). Pour ces derniers auteurs, la méthode est assez sensible pour détecter le pouvoir analgésique des antipyrétiques : le pyramidon à la dose de 150 mg/kg/sous-cut. et le salicylamide (1,3 g/kg/per os) élèvent le seuil de stimulation d'environ 50 % (GORDONOFF, 1957), résultats en accord avec ceux de WILHEMI (1949).

Discussion. - Le courant faradique n'est plus utilisé pour les raisons suivantes :

- L'intensité du courant secondaire, loin d'être proportionnelle à la distance des bobines, est difficile à évaluer de façon précise.

- L'intensité du courant est variable, mais la durée reste constante. Le rôle du temps dans l'excitation est négligé.

- La forme de l'onde varie selon la résistance externe.

- Enfin, une importante erreur expérimentale est due aux phénomènes d'induction. D'après OZORIO de ALMEIDA (1931), lorsque les intensités sont assez fortes, une partie du courant diffuse dans la préparation et excite les éléments musculaires directement sans passer par l'intermédiaire du nerf.

B/ LES DECHARGES DE CONDENSATEUR.

Les décharges de condensateur n'ont été utilisées chez l'Homme que par WERZ (1932) dans une étude théorique sur la sensibilité dentaire. Influencé par les travaux de LAPICQUE, il étudie la chronaxie des incisives de l'Homme ($0,2 \sigma^{(+)}$ pour les incisives inférieures, $0,4 \sigma$ pour les supérieures) qui diffère peu de la chronaxie d'un nerf.

KOLL et REFFERT (1938a et b), après anesthésie du Chien, perforent une canine de la mâchoire supérieure et fixent à demeure, à l'aide de ciment, deux électrodes d'argent qui, par fistule de la lèvre supérieure, sont connectées le jour de l'ex-

(+) σ = 1/1000 de seconde

périence aux fils de cuivre reliés au stimulateur. Des décharges de condensateur - dont la charge de tension peut varier - servent à exciter la pulpe dentaire : pour un voltage compris entre 6 et 25 v., selon les animaux, l'animal relève la tête. Les résultats sont, d'après les auteurs, évalués avec une approximation de $\pm 8-10\%$ dans la série des opiacés.

KOLL et FLEISCHMANN (1941) appliquent la même méthode aux antipyrétiques ; la voie sous-cutanée (30-50 mg/kg) permet de classer les principaux représentants de ce groupe de médicaments de la manière suivante :

novalgine = 1 ; pyramidon = 0,75 ; salicylate de sodium et isopropylantipyrine = 0,66 ; aspirine et antipyrine = 0,60.

La méthode de KOLL et REFFERT (1938b) est reprise sans modifications par KIESSIG et coll. (1940 et 1941) qui étudient le pouvoir analgésique des morphiniques et des amines sympathomimétiques. Ces auteurs trouvent un seuil constant d'un animal à l'autre, voisin de 15 v.

Tandis que BADT (1935) et RUCKSTUHL (1939) avaient recours à un dispositif analogue au chariot de Dubois-Reymond, FLEISCH et DOLIVO (1953) optent pour les décharges de condensateur. La préparation du Lapin, semblable à la technique décrite par les prédécesseurs peut se résumer ainsi : les perforations des incisives supérieures (0,8 mm de diamètre) sont pratiquées sous narcose de l'animal au numal. Un repos de vingt quatre à quarante huit heures précède l'expérimentation proprement dite. Avec des décharges de condensateur - $f = 25$ c/sec. et $t = 1$ sec. - la réponse (mastication plus léchage) s'obtient pour une valeur de $18,06 \pm 7,5$ v. (1600 essais). Le courant alternatif - $f = 50$ c/sec. et $t = 1$ sec. (236 essais) - montre peu de différence dans les résultats obtenus : le coefficient de corrélation en-

tre ces deux courants est de 0,75.

Après avoir comparé diverses méthodes classiques en expérimentation animale, les auteurs concluent : "La seule méthode satisfaisante est la stimulation électrique de la pulpe dentaire du Lapin". Cette épreuve permet en effet d'étudier le pouvoir analgésique des dérivés de la pyrazolone et de la phénacétine avec une précision de $\pm 8,8$ %. Per os, l'élévation moyenne du seuil donne les résultats suivants :

phénacétine	100 mg/kg : 25 %
"	300 mg/kg : 75 %
pyramidon	100 mg/kg : 30 %
"	200 mg/kg : 45 %
butazolidine	200 mg/kg : 30 %

FROMMEL et coll. (1953), DOMENJOZ (1953) trouvent des résultats analogues dans la série des analgésiques antipyrétiques.

Discussion. - En règle générale, les décharges de condensateur étaient utilisées pour obtenir les courtes durées de passage de courant nécessaires à la chronaximétrie. Cependant, l'inconvénient majeur d'un tel dispositif est qu'une décharge de condensateur suit une exponentielle décroissante asymptote aux abscisses et que, théoriquement, elle n'a pas de fin. La durée de la décharge est donc mal définie.

C/ LE COURANT ALTERNATIF.

Le courant alternatif a été et est encore très utilisé chez l'Homme depuis GOETZL et coll. (1943), PARSONS et coll. (1945 et 1946) et GOETZL (1946). Cette école américaine considère la méthode comme la meilleure pour mettre en évidence une action analgésique. Les électrodes en platine sont incluses dans un plombage ; la variable est l'intensité. Il faut distinguer

deux seuils : un seuil d'intensité réduite, non douloureux, et un seuil d'intensité plus élevée, témoin de la douleur ressentie par le sujet - confirmé par SONNENSCHNEIN et coll. (1948), PFEIFFER et coll. (1948), HARRIS et BLOCKUS (1952). Néanmoins, les antipyrétiques-analgésiques sont incapables d'élever le seuil de perception à la douleur, chez l'Homme.

Reprenant cette méthode, ROBERTSON et coll. (1947) la discutent : les variations observées dans la valeur du seuil sont considérables et dépendent du sujet, de l'emplacement des électrodes et de la résistance de la dent.

Pour éviter certains de ces inconvénients, HARRIS et BRANDELL (1950), HARRIS et BLOCKUS (1952) introduisent dans le circuit une résistance de 2 mégohms. Les dents doivent être soigneusement séchées au préalable, la salive pouvant amener une conduction électrique vers le tissu périodentaire : ZISKIN et WALD (1938). Malgré toutes ces précautions, l'aspirine (0,65 g per os) ne se montre pas plus active qu'un placebo (lactate de Ca). Ce résultat est comparable avec ceux de SONNENSCHNEIN et IVY (1949) pour qui l'aspirine, l'acétophénétidine et l'amidopyrine à la dose de 1,3 g per os et l'acétanilide (1,56 g per os) sont incapables d'élever le seuil expérimental.

FIASCORANO et coll. (1957) utilisent une variante élégante de la méthode : la stimulation électrique de la dent, si elle est douloureuse, s'accompagne, après une période de latence de 1-2 sec., d'une constriction des artérioles digitales avec chute du volume sanguin du doigt, enregistré par pléthysmographie. La procaine en solution à 2 % empêche cette chute du volume sanguin.

Notons enfin que le courant alternatif est toujours très utilisé chez l'Homme par les dentistes dans les "vitalomètres",

appareils destinés à reconnaître si la pulpe est vivante, par comparaison avec une ou deux dents saines. En Amérique, le "vitalomètre" de BURTON et en France celui des Ets WALTER sont spécialement adaptés à ce genre de recherches. Mais toutes les difficultés mentionnées par ZISKIN et coll. (1938 et 1945) doivent être prises en considération.

C'est précisément avec un appareil de ce genre que MARGOLIN (1960) démontre chez l'Homme l'activité analgésique certaine par voie orale du carisoprodol (350 mg), du phosphate de codéine (30 mg) et de l'acide acétylsalicylique (1200 mg), résultats qui viennent contrebalancer ceux de SONNENSCHNEIN et IVY (1949).

Chez le Chien, le courant alternatif a été peu utilisé : citons OELKERS et coll. (1941), GOETZL et coll. (1943). Pour ces auteurs, le seuil de perception douloureuse n'est pas le retrait de la tête en arrière, mais le premier frémissement des muscles de la lèvre supérieure de l'animal. IVY et coll. (1944) notent ainsi le pouvoir analgésique de l'adrénaline chez le Chien et chez l'Homme.

Chez le Lapin, le courant alternatif n'a été utilisé, par FLEISCH et DOLIVO (1953), qu'à titre comparatif avec les décharges de condensateur : nous avons déjà mentionné que, pour ces auteurs, le coefficient de corrélation entre ces deux courants est de 0,75.

Par contre, HERTLE et coll. (1957) construisent un appareillage spécial débitant des ondes sinusoïdales. Les perforations des incisives supérieures du Lapin d'un poids compris entre 2,3 et 3,9 kg sont pratiquées sous anesthésie. La réponse de l'animal est proportionnelle à l'intensité de la stimulation qui d'ailleurs n'a pas d'influence pour une durée comprise entre

0,3 et 2 sec. ou par répétition du stimulus pendant 1 sec. dans un intervalle de 2-3 min. L'auteur note qu'il n'y a pas de changement de sensibilité vingt-quatre heures après les perforations.

EICHLER et coll. (1957) reprennent cette méthode et trouvent que la phénacétine et le pyramidon (100 mg/kg/ip.) élèvent le seuil de perception douloureuse respectivement de 25 % et de 50 %. Le salicylamide, par contre, bien que potentialisant l'action de la phénacétine ne semble pas avoir une action nette.

D/ COURANT RECTANGULAIRE.

BJORN (1946 et 1947), BJORN et HULDT (1947) construisent un appareil délivrant des ondes rectangulaires pour stimuler les dents de l'Homme. Les auteurs utilisent un seul signal rectangulaire de 10 m sec. de durée - donc la fréquence et le temps de stimulation n'entrent pas en jeu - et constatent qu'en augmentant le voltage, ce dernier atteint chez un sujet déterminé et sélectionné une valeur pour laquelle le sujet perçoit une sensation douloureuse avec une précision de ± 4 %. Ce seuil n'est reproductible que si l'électrode dentaire est toujours placée au même endroit sur la dent soigneusement séchée.

Ce travail est repris en 1950 par LEE et HASEGAWA sans modifications et par BOREUS et SANDBERG (1955). Ces derniers ont expérimenté sur 153 sujets, de sexe différent, âgés de 20 à 35 ans, et chaque sujet n'a servi que pour une seule expérience. L'appareil de BJORN et HULDT (1947) est utilisé mais l'étude est envisagée différemment quant aux paramètres de stimulation : $f = 3$ c/sec., $d = 10$ m sec. et $t = 2$ sec., le potentiomètre pouvant varier de 0 à 70 mA. De plus, l'appareillage comprend une forte résistance interne de plusieurs dizaines de mégohms, arti-

fice qui diminue les variations de résistance de la préparation. Le sujet tient lui-même l'électrode active au contact de la dent, l'autre électrode placée dans la main plongée dans un bain salé. Le seuil est pris sur les incisives maxillaires centrales bien sèches : le sujet est prié de respirer par le nez. Par voie sous-cutanée, la morphine est la plus active (10 mg) puis la kéto-bimedone (6,7 mg) et la méthadone (10 mg). La péthidine (67 mg) n'a aucun effet.

Chien. SOEHRING et BECHER (1949) construisent avec la collaboration de NETHELER un stimulateur à ondes rectangulaires. Après une étude sommaire, ils s'arrêtent aux valeurs suivantes des paramètres de stimulation : $f = 15$ c/sec., $d = 0,5$ m sec., $t = 2$ sec. Dans ces conditions, le seuil - frémissement de la lèvre supérieure - est obtenu pour une valeur voisine de 7 v., la résistance des dents variant entre 2500 et 5000 ohms selon les animaux. Les électrodes sont maintenues sur la dent grâce à l'artifice de la "digue" en caoutchouc et réunies au stimulateur par une fistule à travers la lèvre.

STELLMACH et coll. (1952) introduisent dans le circuit une résistance interne de 20 mégohms. Ils utilisent les mêmes paramètres que SOEHRING et BECHER (1949) mais prennent pour seuil de perception douloureuse le retrait de la tête : il en résulte des valeurs plus élevées de leur seuil expérimental : 20 à 24 v.

BOREUS et coll. (1955), SANDBERG (1956) fournissent de très intéressantes précisions pour l'expérimentation sur le Chien. Ils abandonnent la fistule que pratiquaient KOLL et REFFERT (1938b) et beaucoup d'autres à leur suite car les Chiens arrachent les fils avec les pattes. Ils préfèrent insérer les fils conducteurs sous la peau le long de la joue et à l'aide d'une aiguille de 10 cm de long, les font ressortir au sommet du cou :

l'application de sulfathiazole et pénicilline-procaïne prévient les risques d'infection de cette délicate opération.

Les perforations profondes de 2 mm, à 0,5 cm du bord gingival, sont diamétralement opposées sur une canine supérieure. Les électrodes d'argent (1,5 mm de diamètre et 2,5 mm de long) sont maintenues en place grâce à un ciment au phosphate de Zn.

Toutes les expériences ont lieu dans une pièce calme avec un seul animal par salle et à l'inverse de KOLL et REFFERT (1938b), nécessitent une préparation de l'animal pendant une période de 4-5 semaines. Avant tout essai, le Chien est laissé au repos dans la pièce durant 30 min. afin qu'il se familiarise avec son entourage.

Les paramètres du courant rectangulaire sont :
 $f = 40 \text{ c/sec.}$, $d = 7 \text{ m sec.}$, $t = 1 \text{ sec.}$ et malgré toutes les précautions mentionnées ci-dessus, la valeur du seuil - relèvement de la tête - varie entre 20 et 30 v. selon les animaux, mais pour un même animal cette valeur est presque toujours constante ou varie dans des limites étroites.

Ces auteurs travaillent aussi sur le Chat dans les mêmes conditions. Avec cet animal, la période d'entraînement si importante chez le Chien est superflue. Le seuil de perception douloureuse - ouverture de la bouche et tremblements de la lèvre inférieure - est voisin de 1,5 v. Notons au passage les grandes différences de réponse entre le Chien et le Chat.

Résultats. - La méthadone (1,5 mg/kg/iv) très active chez le Chien, l'est peu chez le Chat. La péthidine (10 mg/kg/iv) n'est active que chez le Chien. La morphine - peu active chez le Chien - ne peut être essayée chez le Chat à cause des phénomènes de rage qu'elle entraîne chez cet animal.

GRIFFIE et BRUNEL (1958) prennent le réflexe linguo-maxillaire de Cardot et Laugier (1922) comme base de référence entre deux animaux pour évaluer les variations de la sensibilité de la dent et du périodonte. Ils constatent que "les dents du maxillaire supérieur du Chien sont moins sensibles que les homologues du maxillaire inférieur". De plus, le bloc incisif d'un même hémicarde est moins excitable que la canine correspondante. En somme, ils vérifient que la canine inférieure est l'organe le plus sensible à l'excitation électrique et qu'en prenant systématiquement les valeurs du réflexe de Cardot et Laugier, il serait possible d'éviter ou de corriger les différences entre les animaux.

WAGERS et SMITH (1960) s'appuyant sur des expériences électrophysiologiques, insistent sur le fait que seule la stimulation d'une dent sèche par électrodes bipolaires est valable dans les épreuves d'algésimétrie.

CHIN et DOMINO (1961) choisissent la pulpe dentaire du Chien pour étudier les effets de la morphine sur les potentiels évoqués par cette stimulation. Pour eux, l'avantage de la pulpe dentaire réside dans le fait que la douleur est seule en cause dans cette méthode : notons la valeur de la résistance des dents du Chien, 12000 à 33000 ohms ...

Lapin - HAAS et coll. (1953) utilisent l'appareil construit par NETHELER pour la stimulation électrodentaire de l'Homme (SOEHRING et BECHER, 1949), stimulateur à ondes rectangulaires dont les paramètres arbitrairement choisis sont :
 $f = 60 \text{ c/sec.}$, $d = 15 \text{ m sec.}$ et $t = 1 \text{ sec.}$ Les résultats obtenus pour la morphine par voie sous-cutanée sont intéressants. L'élévation du seuil est de 80 % avec 1 mg, 160 % avec 2 mg et 380 % pour 10 mg/kg. Mais l'auteur ne pratique pas d'essais avec les analgésiques antipyrétiques.

YIM et coll. (1955) apportent quelques modifications à la technique de FLEISCH et DOLIVO (1953). Vingt-quatre à quarante-huit heures avant l'épreuve, les incisives supérieures du Lapin sont perforées sous anesthésie au pentobarbital sodé (25 mg/kg/iv). Un stimulateur Grass Modèle S-4A délivre des ondes carrées monophasiques à une fréquence de 25 c/sec., avec $d = 0,1$ m sec. et $t = 1$ sec. La valeur du voltage pris comme seuil - frémissement du labre - n'est pas précisée. Cette étude est reprise par STANTON et coll. (1957) qui l'appliquent aux dérivés morphiniques.

MONTAGNE (1957), CHEYMOL et coll. (1959b) utilisent un générateur Racia d'ondes rectangulaires pour la stimulation de la dent de l'animal : les paramètres de stimulation sont : $f = 5$ c/sec., $d = 0,5$ msec., $t = 1$ sec. Les électrodes bipolaires ne sont plus opposées mais fixées sur le même côté de la dent à une distance de 3 mm ; dans ce cas, la réponse de mâchonnement est atteinte pour un voltage de 14 ± 1 v. Le seuil ne varie pas de façon notable quand il est pris à six heures d'écart. Par contre, la croissance continue des dents du rongeur amène une augmentation progressive du voltage pris comme seuil dans les jours qui suivent les perforations, du fait de l'éloignement des cavités par rapport à la pulpe.

MONTAGNE (1957), CHEYMOL et coll. (1959b) appliquent la méthode aux dérivés morphiniques. Leur travail est repris par PAEILE et coll. (1962), MUNOZ et coll. (1962) pour la morphine, CAUJOLLE et coll. (1960) pour le carquéjol, DUCHENE-MARULLAZ et coll. (1962) pour le salicylamide, l'aspirine et l'amidopyrine.

DOMENJOZ (1960), O'DELL et coll. (1960), O'DELL (1961), LEADERS (1962) ont aussi utilisé cette méthode pour l'étude du pouvoir analgésique de diverses substances, mais n'apportent

pas de modifications à la technique : ils suivent les directives de FLEISCH et DOLIVO (1953) ou de YIM et coll. (1955).

Cobaye - Depuis 1957, RADOUCO-THOMAS et coll. ont introduit le Cobaye en expérimentation animale. La stimulation électrique monodentaire par courant rectangulaire monophasique permet d'évaluer l'activité analgésique des stupéfiants aussi bien que celle des antipyrétiques. La préparation des animaux est semblable à celle du Lapin. La péthidine (10 mg/kg/sous-cut.), la morphine (2,5 mg/kg/sous-cut.), élèvent le seuil de 50 à 70 %. La phénylbutazone et l'amidopyrine (50 mg/kg/sous-cut.) provoquent une action analgésique de l'ordre de 45 %.

Discussion. - Le courant rectangulaire est de toutes les formes de courant celui qui donne les seuils les plus bas. Les progrès de l'industrie électronique ont permis de généraliser son emploi. Réglable en fréquence, amplitude et durée, un stimulateur délivrant des signaux rectangulaires paraît désormais être l'appareil de choix pour les travaux qui sont en rapport avec l'excitabilité neuro-musculaire.

TRAVAUX PERSONNELS

INTRODUCTION

-:-

Nous avons eu pour dessein tout au long de ce travail d'améliorer dans la mesure du possible les conditions expérimentales de la méthode de stimulation électrique de la pulpe dentaire du Lapin, mise en pratique depuis quelques années pour l'étude des analgésiques du type morphine. La plupart des expérimentateurs n'ont eu cependant recours à cette technique pharmacodynamique qu'en dernière analyse : les uns la jugeant de pratique trop délicate, les autres ne la considérant pas comme supérieure aux méthodes usuelles fondées sur l'utilisation de la "plaque chauffante" pour la Souris (WOOLFE et MACDONALD, 1944) ou de la stimulation thermique par irradiation de la queue du Rat ou de la Souris (d'après d'AMOUR et SMITH, 1941).

Il nous a paru cependant qu'une telle étude méritait d'être reprise dans son ensemble, n'eût-ce été que pour délimiter ses possibilités (cf. HILL et coll. 1952 ; JACOB, 1954) et corroborer les quelques résultats obtenus dans le cas des analgésiques antipyrétiques dérivés de la pyrazolone (WILHEMI, 1949 ; DOMENJOZ, 1952 et 1953 ; FLEISCH et coll. 1953 ; FROMMEL et coll. 1953 ; GORDONOFF, 1957). Si la plupart des techniques pharmacodynamiques préconisées pour l'étude des analgésiques s'appliquent en fait beaucoup moins bien aux antipyrétiques analgésiques du type aspirine, phénacétine ... qu'aux analgésiques vrais du type morphine, par contre la stimulation électrique de la pulpe dentaire du Lapin, conçue à la même époque par l'école japonaise de NAGIRA (1930) et l'école suisse de GORDONOFF (1931), se montre utilisable pour les médicaments de l'un et l'autre groupes. Et

c'est la raison pour laquelle nous avons été amené à examiner de plus près cette technique d'étude de façon à l'adapter aux exigences des médicaments faiblement analgésiques.

Dans une première partie, nous rappellerons le principe et l'intérêt de la méthode, la technique et les conditions expérimentales avec les améliorations que nous avons pu y apporter. La seconde partie sera consacrée en particulier à l'importance des paramètres électriques de stimulation sur la réponse biologique et sur les résultats obtenus avec les antalgiques et le chlorhydrate de morphine, résultats rassemblés dans un troisième chapitre. La dernière partie de ce travail traitera de l'interprétation des résultats, de la sécurité et de la validité de la méthode.

CHAPITRE I

-:-

I - RAPPEL DU PRINCIPE ET INTERET DE LA METHODE ,

La stimulation électrique de la pulpe dentaire, d'utilisation courante depuis le début de ce siècle en chirurgie dentaire (SCHRODER, 1905) a été préconisée par les pharmacologues et appliquée au Lapin par NAGIRA (1930) (+) et GORDONOFF (1931), au Chien par KOLL et REFFERT (1938) et plus récemment au Cobaye par RADOUCO-THOMAS et coll. (1957). Cette méthode explore la sensibilité du nerf maxillaire, et plus particulièrement sa branche supérieure, car les dents du maxillaire supérieur sont plus accessibles.

Le stimulus est réalisé par un dispositif électrique auquel sont reliées deux électrodes placées à un niveau déterminé de la dent. Cette excitation produit chez l'animal une réponse qui varie avec la valeur du voltage du courant appliqué, détail sur lequel nous nous étendrons ultérieurement. Mais, de toutes façons, l'effet d'un analgésique se traduit par l'élévation du voltage pris comme seuil. Il est donc commode d'évaluer l'activité analgésique d'une substance par l'augmentation, exprimée généralement en pourcentage, du voltage liminaire du courant de stimulation.

(+) NAGIRA et ses élèves sectionnent les incisives antéro-supérieures du Lapin et appliquent deux électrodes au contact de la pulpe.

Cette méthode comprend un certain nombre d'avantages parmi lesquels nous signalons :

- la finesse et la spécificité du stimulus douloureux auquel elle donne naissance ,
- la précision dans la mesure du stimulus électrique et la faculté de le reproduire toujours identique à lui-même ,
- l'uniformité de la réponse pour une même espèce ,
- la simplicité de l'utilisation de l'appareillage électrique ,
- le rapport numérique qui existe entre l'intensité du stimulus et le seuil nociceptif ,
- enfin, la nature du stimulus qui permet d'éviter toute sensation tactile, thermique et mécanique au niveau de la dent.

Choix du Lapin.

Parmi les sujets d'expérience considérés comme les meilleurs - Chien, Lapin et Cobaye - nous avons retenu le Lapin pour plusieurs raisons dont les principales sont :

A) par rapport au Chien :

- Il est beaucoup plus facile de pratiquer des perforations dentaires chez le Lapin, avec un minimum d'adresse : elles ne nécessitent ni anesthésie, ni prothèse fixe, ni pose à demeure de fils conducteurs, toutes interventions indispensables, longues et délicates chez le Chien.

- A l'inverse du Chien, la répétition des essais n'amène pas de réflexes conditionnés.

- BOREUS et SANDBERG (1955) ont attiré l'attention sur la nécessité d'une période d'entraînement de quatre ou cinq semaines pour soumettre le Chien à cette épreuve. Le Lapin présente encore à cet égard un réel avantage puisqu'une telle préparation est inutile.

- La possibilité d'obtenir, à des frais relativement modestes, des animaux semblables (poids, âge, sexe ...) et en nombre suffisant permet une interprétation statistique des résultats.

- Enfin, les qualités propres au Lapin : docilité, mania-bilité malgré une certaine émotivité du sujet, et la possibilité de réaliser facilement des injections intra-veineuses sont autant de facteurs appréciables pour l'expérimentateur.

B) par rapport au Cobaye :

- Toute stimulation nociceptive de la pulpe dentaire du Lapin entraîne une réponse caractéristique, passagère et suivie d'un retour rapide de l'animal à l'état normal. Avec le Cobaye, il n'en est plus de même : cet animal demeure durant quelques minutes dans un état de stupeur, dressé sur les pattes avant, tête relevée et bouche ouverte. Dans ces conditions, la répétition des stimulations est temporairement limitée.

- L'émotivité extrême du Cobaye peut rendre parfois délicate l'interprétation des résultats. De plus, les difficultés à réaliser des injections intra-veineuses, et par voie de conséquence l'obligation de recourir à d'autres voies par lesquelles les effets du médicament se manifestent plus tardivement, prolongent la durée de l'essai jusqu'à cinq ou six heures. Cet animal a toutefois été utilisé par RADOUCO-THOMAS et coll. (1957) et RADOUCO-THOMAS (1958).

II - DISPOSITIF TECHNIQUE,

L'appareillage utilisé pour les études algésimétriques sur la pulpe dentaire comprend en général un circuit d'excitation et des organes accessoires.

A - Circuit d'excitation :

Ce circuit comporte un générateur de courant et un système d'électrodes ; nous y avons adjoint un "chronorupteur" afin de fixer avec précision la durée du passage du courant dans la préparation.

1°- Le générateur peut être de type différent suivant la forme du courant choisi : chariot de Dubois-Reymond pour BADT (1935) et RUCKSTUHL (1939), courant alternatif pour HERTLE et coll. (1957), courant rectangulaire depuis HAAS et coll. (1953), YIM et coll. (1955), MONTAGNE (1957), etc... Certains expérimentateurs - HARRIS et coll. (1950), FLEISCH et coll. (1953), BOREUS et coll. (1955) - introduisent dans le circuit une forte résistance de façon à réduire les variations de la résistance du sujet.

Nous avons utilisé plusieurs appareillages électriques, : le Racia GL 260 T et le Philips GM 2314/01 qui ne débitent que des ondes rectangulaires, le Netheler et Hinz G.M.B.H. permettant d'obtenir, outre des ondes rectangulaires, des ondes triangulaires et trapézoïdales. Avec ce dernier appareil, nous avons pu comparer l'efficacité de diverses formes de courant et c'est en fonction de ces données, précisées dans le chapitre suivant, que nous avons choisi le courant rectangulaire monophasique. Dans tous les cas, le stimulateur est directement relié à une prise de terre.

2°- Les électrodes représentent un des éléments les plus importants du dispositif technique car de leur disposition découlent la précision de la méthode ainsi que la constance des résultats.

Comme nous l'avons déjà mentionné, des électrodes plombées

à demeure dans la dent, sont inutiles pour l'essai chez le Lapin. A notre connaissance, aucun expérimentateur n'a rapporté pour cet animal une technique imitée sur celle du Chien.

Tous les systèmes d'électrodes sont donc amovibles, mais rarement leur description est rapportée avec minutie, la plupart des auteurs se contentant de parler de pince isolée. Les qualités exigées d'un tel système sont sa fidélité, sa légèreté et sa maniabilité ; en outre, il doit être parfaitement isolé et bien supporté par l'animal durant toute l'épreuve.

FLEISCH et DOLIVO (1953) construisent une pince à l'intérieur de laquelle sont encastrées deux électrodes métalliques opposées : une vis moletée permet de serrer les bras de la pince pour la maintenir en place ; le poids de ce système n'est pas précisé.

CHEYMOL et coll. (1959b) perfectionnent ce dispositif en employant du "plexiglass" ; leur pince à deux électrodes ne pèse que 10 g. Toutefois, ils préférèrent à ce dispositif une pince à trois pointes métalliques dont deux placées d'un même côté de la dent constituent les électrodes : l'excitation électrique se transmet d'un trou à l'autre sur la même dent. La troisième pointe opposée ne sert qu'à maintenir en place la pince d'un poids de 15 g. Avec ce système, le seuil de réponse de l'animal est plus élevé que dans le premier cas.

BROOKHART et coll. (1953), WAGERS et coll. (1960) notent que la conduction du courant au travers des tissus dentaires est bien meilleure lorsque l'excitation est bipolaire : l'un et l'autre pôles doivent être introduits dans deux dents différentes, mais voisines. Et c'est la raison pour laquelle nous n'avons pas utilisé un système d'électrodes bucco-dentaires tel que celui de RADOUCO-THOMAS et coll. (1957), décrit pour l'expé-

rimentation chez le Cobaye. Dans ce système, l'électrode indifférente (buccale) est une plaque de maillechort d'1 cm² soudée à un fil isolant qui se moule sur la mâchoire de l'animal : on comprend qu'un tel dispositif n'élimine pas le rôle de la salive dans la conduction du courant ; l'éloignement des deux électrodes - buccale et monodentaire - n'est pas sans influencer la réponse.

A la suite de quelques essais préliminaires, le système d'électrodes que nous avons choisi, s'apparente à celui décrit par CHEYMOL et coll. (1959) dans sa première manière. De réalisation simple et de maniement facile, il nous a donné entière satisfaction ; il présente, de plus, l'avantage d'être bien supporté par l'animal pendant toute la durée de l'épreuve. Au sommet de la pince en matière plastique, d'un poids de 7 g, sont fixées deux électrodes opposées en fil d'acier (diamètre 0,5 mm) à extrémité recourbée sur 4 mm mais non terminée en pointe. Les deux électrodes sont distantes de 0,5 cm, écart un peu inférieur à celui qui sépare les deux perforations, de telle sorte que l'élasticité de l'acier maintient parfaitement en place la pince. La partie des électrodes située à l'extérieur des cavités et en contact avec les babines de l'animal est isolée à l'aide d'un vernis au polystyrène-benzène ou mieux d'un vernis à cuire type "Alvar". Une longueur de 20 cm de fil électrique isolé, soudé à chacune des électrodes, se termine dans une fiche, en relation avec le "chronorupteur". Nous reproduisons, sous forme de schéma, les électrodes stimulatrices (fig.2).

3°- Le "chronorupteur", placé entre le stimulateur et la pince est un "coupatan" Isgus. Il permet de fixer avec précision la durée du passage du courant à travers la préparation. Nous ne pensons pas que quiconque avant nous ait fait usage d'un tel appareil : sa présence s'avère indispensable si l'on

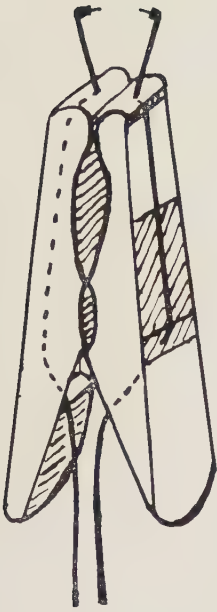


Fig. 2.- Schéma des électrodes de stimulation à l'échelle.

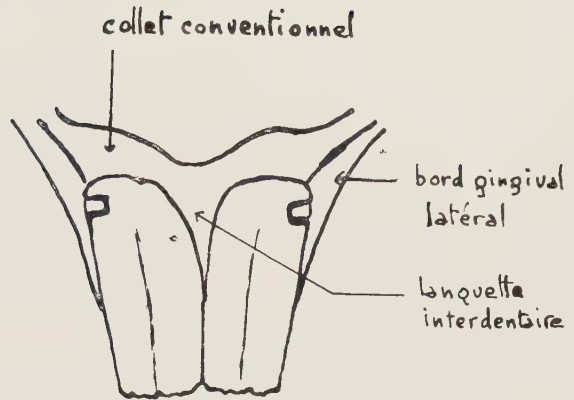


Fig. 2 bis.- Localisation des perforations.

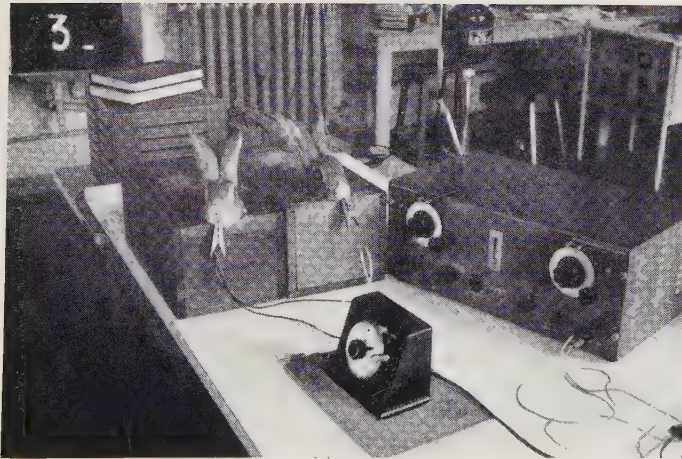


Fig. 3. - Lapins en expérimentation. Au premier plan, on distingue le "chronorupteur", intercalé entre les pinces de stimulation et le stimulateur Racia.

veut éviter les erreurs d'appréciation dans le temps de stimulation. La fig.3 donne une idée du circuit d'excitation.

B - Organes accessoires :

Ces organes comprennent en particulier une fraise Celtic à moteur suspendu type 82 et "contre-angle" Microméga modèle n°250. Nous avons utilisé deux types de mèches pour les perforations : des mèches fissurées (Ash Burs flat fiss 1/2) pour localiser les perforations et des mèches à tête sphérique (Ash Burs round 1/2) pour réaliser les perforations proprement dites. Pince et sonde, coton ou gutta-percha sont nécessaires pour boucher les cavités la veille de l'expérience. De plus des boîtes à contention en bois avec un couvercle formant carcan sont indispensables pour immobiliser l'animal.

Enfin, il nous paraît recommandable de disposer d'un oscillographe cathodique de façon à pouvoir vérifier le bon fonctionnement de l'appareillage électrique.

III - CONDITIONS D'EXPERIMENTATION.

A - Choix des animaux :

L'animal d'expérience étant le Lapin, il faut opérer pour chaque dose d'analgésique sur un nombre d'individus suffisant pour permettre des études statistiques.

Nous avons choisi le Lapin domestique de pelage fauve "Lepus ou Oryctolagus cuniculus var.domesticus) adulte-jeune d'un poids compris entre 1,8 et 2,5 kg. La réactivité des animaux d'un poids supérieur est moins bonne. Le sexe ne paraît pas avoir d'influence sur la réponse : nous avons travaillé indifféremment sur des animaux mâles ou femelles. Les Lapins albinos

fournissent des réponses irrégulières ou aspécifiques.

Les animaux ont été utilisés à plusieurs reprises, en général quatre fois, à des intervalles d'au moins quinze jours. La croissance continue des dents du Lapin nécessite un délai de huit jours pour pouvoir pratiquer de nouvelles perforations.

B - Conditions extérieures :

Nous n'avons pas observé de variations saisonnières. La température ambiante comprise entre + 16° et + 22° est sans influence sur le seuil de réaction à la douleur.

Sur des animaux non soumis à une médication analgésique, nous n'avons remarqué aucune modification de la sensibilité normale dans le courant de la journée, malgré la fréquence des mesures. D'autre part, même après une action analgésique prolongée - trois ou quatre heures - la réactivité normale à la douleur se rétablit, en général, facilement et intégralement.

IV - TECHNIQUE EXPERIMENTALE ,

A - Perforation des incisives antéro-supérieures de l'animal :

La veille de l'expérience, sur un Lapin d'un poids compris entre 1,8 et 2,5 kg et non anesthésié, nous perforons les incisives antéro-supérieures. Les deux cavités, opposées, sont localisées sur la face vestibulaire à deux mm du "collet conventionnel" et un mm du "bord gingival latéral". Ce repère sur la dent est pratiqué avec une mèche fissurée qui permet de vaincre aisément la résistance de l'émail. La perforation proprement dite dans la dentine est alors réalisée sous un bon éclairage avec une mèche à tête sphérique, d'un diamètre de 0,5 mm. La profondeur de la cavité, perpendiculaire à l'axe médian de la

dent, est d'environ 2 mm, la tête de la mèche nous servant de repère. Nous bouchons alors les perforations à l'aide de coton ou de gutta-percha, précaution indispensable pour éviter de faux contacts lors de l'épreuve (fig.2 bis).

L'animal est ensuite laissé au repos pendant vingt-quatre heures et soumis à un régime alimentaire normal (provende à volonté et quelques feuilles de chou).

Lors de l'essai, nous plaçons les électrodes dans les perforations des dents de l'animal maintenu en contention dans une boîte dont le couvercle forme carcan. Au bout de cinq minutes, nous vérifions la polarité des électrodes. Après administration d'un analgésique, nous mesurons le seuil de réaction de l'animal à des intervalles de temps différents selon la voie d'élection : toutes les cinq minutes pour la voie intra-veineuse, tous les quarts d'heure pour la voie rectale.

B - La réponse au stimulus électrique. Etude qualitative.

Toute stimulation nociceptive s'accompagne d'un mâchonnement suivi le plus souvent de léchage et de tremblement des mandibules ; nous retenons comme valeur liminaire le voltage qui, répété trois fois à des intervalles de trois minutes, provoque la réponse spécifique deux fois sur trois. Des contrôles sur des animaux témoins ont montré la stabilité du voltage pris comme seuil. Mais étudions de plus près cette réponse.

Selon JACOB (1954), "la réponse la plus objective serait l'enregistrement électrique, à l'un ou l'autre niveau des voies de la perception douloureuse, des perturbations provoquées par le stimulus électrique". Ces perturbations sont elles-mêmes encore mal connues, leur obtention et leur interprétation très délicates (cf. TOMAN et DAVIS, 1949 ; WIKLER, 1950a et b). La réponse réellement reconnue est une réaction objective : le

mâchonnement suivi le plus souvent d'un réflexe de léchage postérieur au temps de stimulation.

L'excitation qui produit le frémissement du labre - "lip twitch" de YIM et coll. (1955) - ne paraît pas rendre compte d'une douleur même minimale. Pour KOLL et coll. (1938), HARRIS et BLOCKUS (1952), cette réaction n'est pas douloureuse. SOEHRING et BECHER (1949) la désignent du nom de syndrome Z, simple réflexe qui serait le degré primitif de l'effet moteur déclenché par le stimulus dentaire. De plus, cette réponse est peu influencée par les analgésiques. Par contre, la stimulation qui amène le retrait de la tête en arrière est très variable d'un animal à l'autre, bien que l'on puisse estimer qu'elle soit réellement très douloureuse : par répétition toutes les cinq minutes, nous avons noté des écarts très importants.

Schématiquement et pour les paramètres de stimulation :

- T : 1 sec., d : 10 msec., F : 30 c/sec. - que nous justifions au cours du chapitre suivant, nous pouvons diviser la réponse en trois degrés :

- Une réponse sous-liminaire obtenue pour une valeur de 2,4-2,8 volts, provoque le frémissement du labre.

- La réponse prise comme seuil - 3,8 v. (117 essais) - est typique : trismus accompagné d'un ou de deux mâchonnements suivis de léchage, rongement et pourlèchement.

- Nous considérons comme supra-liminaire :

1°- le retrait de la tête sur l'un des côtés avec fort mâchonnement et léchage : 4,4-5,2 v.

2°- le retrait brutal et instantané de la tête en arrière sans mâchonnement, mais avec léchage et forte agitation de l'animal : 5,8-12 v.

Ainsi, il se précise qu'il y a avantage à prendre le mâchonnement comme seuil, car ce critère est facilement reconnaissable pour l'expérimentateur tout-en étant influencé par les analgésiques. A condition d'attendre un minimum de 20 sec. entre chaque stimulation, il est possible de le répéter à volonté. Certains qualifient cette réponse de "mastication" : notons que ce terme est impropre car, à strictement parler, la mastication ne s'applique qu'à la division des aliments par les dents. Il s'agit bien d'un mâchonnement - terme que nous conserverons - avec rongement, lapement et pourlèchement, faisant intervenir, il est vrai, les mêmes éléments anatomiques que dans la mastication.

La stimulation électrique de la pulpe dentaire du Lapin produit surtout des mouvements de "meule", réalisés essentiellement par des déplacements de la mandibule qui, attirée par la contraction unilatérale des ptérygoïdiens pivote sur le condyle opposé. Les principaux muscles intéressés dans la réponse sont le temporal, le masséter, les ptérygoïdiens externe et interne, le digastrique, l'orbiculaire des lèvres, le buccinateur et les muscles de la langue.

A point de départ uniquement sensitif - branche supérieure du nerf maxillaire - la réponse motrice fait donc intervenir à la fois des branches du trijumeau, du facial et de l'hypoglosse.

Nous avons pu étudier séparément la composante linguale du mâchonnement. Sur une table opératoire, le Lapin est placé sur le dos, pattes attachées. La bouche est maintenue ouverte à l'aide d'écarteurs. La stimulation électrique des incisives antéro-supérieures provoque un mouvement de la langue en avant pour un voltage voisin de 3 v. (6 essais), valeur intermédiaire entre le frémissement du labre et le mâchonnement, travail en accord avec celui d'HOFFMEISTER (1962).

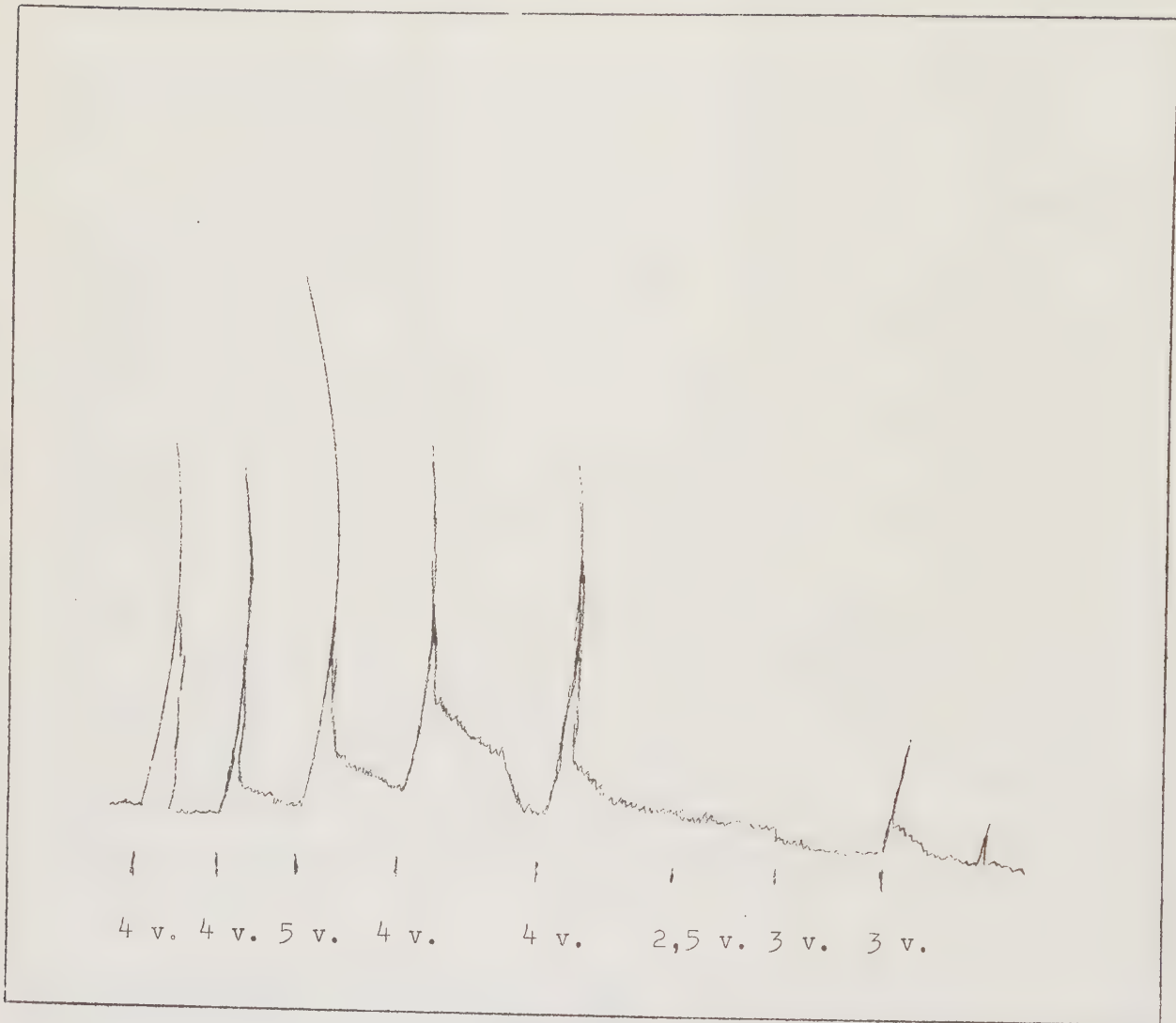


Fig.4.- Enregistrement de la réponse de mâchonnement (4 v).

Quelques essais nous ont aussi permis de constater que la stimulation électrique des incisives inférieures, malgré les difficultés rencontrées pour réaliser des perforations à ce niveau, occasionne une série de réponses très différentes dont la plus typique est acquise pour une valeur d'environ 2,4 v (6 essais), stade où le Lapin abaisse la mandibule.

Considérée ainsi dans son ensemble, la réponse de mâchonnement mérite bien d'être retenue pour les études algésimétriques, en raison de sa simplicité et de la facilité avec laquelle on la reproduit. Nous avons pu l'enregistrer de façon grossière en fixant sur les incisives supérieures de l'animal une agrafe, reliée à un stylet enregistreur. Le tracé suivant donne une idée de l'intensité de la réponse, de sa durée et des mouvements qui l'accompagnent (fig.4).

C - Le mâchonnement. Etude quantitative.

La valeur qui entraîne une réponse de mâchonnement typique correspond au "seuil de réaction". Ce seuil est lui-même subordonné à des facteurs techniques et physiologiques.

I°- Facteurs techniques.

Nous signalons surtout l'importance du complexe électrodes-dents, des perforations et de leur profondeur et l'influence de la salive.

- Le contact qui s'établit entre les électrodes et les dents est capital. L'expérimentateur doit donc vérifier la propreté des perforations - la présence de résidus alimentaires peut dénaturer la réponse - et la constance des électrodes, en particulier la couche isolante de vernis.

- Les perforations doivent être symétriques et perpendiculaires à l'axe médian de la dent. Toutefois, leur localisation

précise est délicate à cause de l'ampleur du bord gingival qui varie d'un animal à l'autre.

- Pris au niveau de l'émail, le seuil de réaction est beaucoup plus élevé que dans les conditions expérimentales choisies : 12 v. (15 essais) au lieu de 3,8 v. L'émail est donc un mauvais conducteur de courant. Nous n'avons pas trouvé de variations importantes du seuil de réaction pour des perforations dont la profondeur varie entre 1 et 3 mm. Lorsque les perforations atteignent la "languette gingivale inter-dentaire", à une profondeur de 6-7 mm, il suffit de 3,2 v. pour obtenir le mâchonnement de l'animal (17 essais). Tenant compte de ces résultats, nous avons foré des cavités de 2-3 mm de profondeur.

- Il semblerait que lorsque l'intérieur des cavités est rigoureusement sec grâce à un plombage avec fixation à demeure des électrodes (3 essais), la réponse de mâchonnement nécessite un voltage quelque peu plus élevé : 4,5 v. Il est donc permis de penser que la salive crée une conduction de courant entre les pôles d'excitation et la gencive. Mais ce serait augmenter outre mesure les difficultés techniques ... que de plomber systématiquement les électrodes ; de plus, la sensibilité de la méthode ne s'en trouverait pas pour autant augmentée.

Notons au passage que tous ces facteurs techniques peuvent en partie rendre compte des variations du seuil de réaction entre les animaux.

2°- Facteurs physiologiques.

Le réactif animal est caractérisé avant tout par sa variabilité. "Jamais aucun animal n'est absolument comparable à un autre et ... le même animal n'est pas non plus comparable à lui-même dans les différents moments". (Cl. BERNARD). Il n'est donc pas étonnant que des animaux d'une même espèce, exposés à

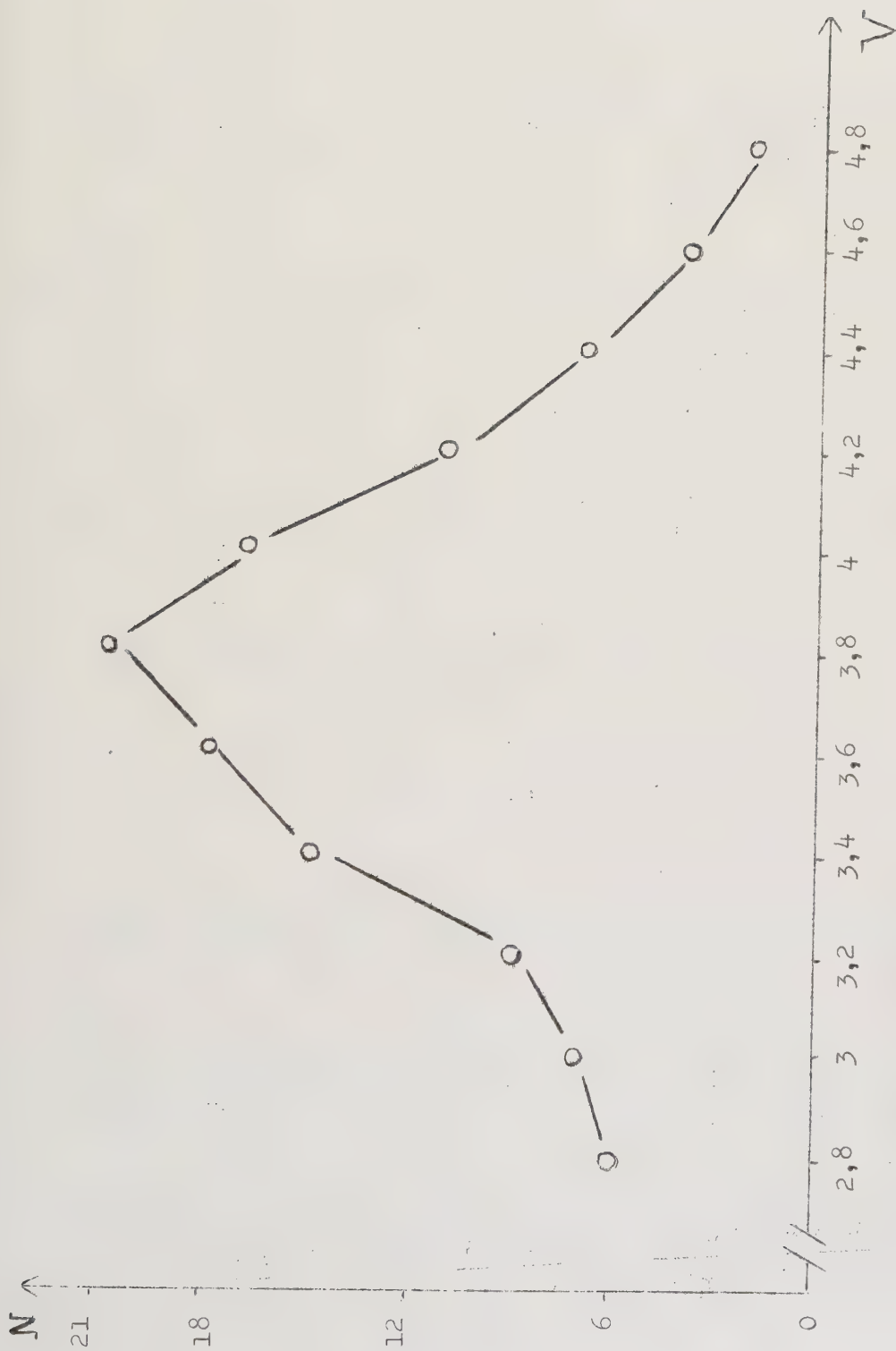


Fig. 5.- Répartition de la réponse de mâchonnement (117 mesures).

En abscisses : Valeur du voltage liminaire.

En ordonnées : Nombre correspondant d'animaux.

un stimulus nociceptif, réagissent différemment. Néanmoins, il est possible d'obtenir une réponse semblable de la part de tous les animaux d'un même lot - en l'occurrence le mâchonnement - pour des valeurs voisines.

a) Le seuil de réaction varie selon les animaux : Cette variation dépend à la fois de la sensibilité individuelle de chaque animal et du complexe électrodes-dents. Comme le montre la fig.5, les valeurs du seuil de réaction sont réparties selon la distribution gaussienne. Nous avons retenu 2,8 et 4,8 v comme valeurs extrêmes du mâchonnement et nous éliminons les quelques animaux qui ne répondent pas dans ces limites ; dans ces cas, il est permis d'invoquer une imperfection des perforations.

Résultats. La moyenne des voltages pris comme seuil nous donne $m = 3,8$ v. La variance étant de 0,24, l'écart type

$$\sigma = \sqrt{v} = 0,5 \quad \text{et} \quad sm = \frac{0,5}{\sqrt{n}} = \frac{0,5}{\sqrt{117}} = 0,046$$

$$\text{d'où } m \pm 2 sm = 3,8 \pm 0,10$$

b) Le seuil de réaction varie sur un même animal d'un forage à l'autre, et, comme l'ont noté CHEYMOL et coll. (1959b), ces variations sont souvent importantes, ce qui tendrait à prouver que la valeur du voltage liminaire dépend davantage des perforations et du complexe électrodes-dents que de la sensibilité des animaux à la douleur.

c) La valeur du seuil de réaction ne varie que dans des limites très étroites au cours de l'expérimentation comme en témoigne la fig. 6.

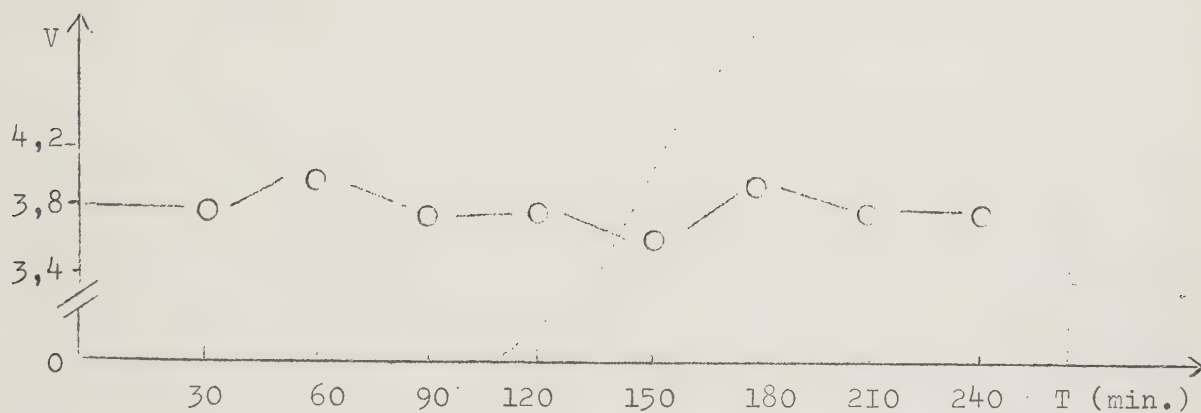


Fig.6.- Variations du voltage liminaire d'animaux non traités (15 mesures).

Une des conditions essentielles, à savoir la fixité de la valeur du mâchonnement au cours de l'essai, se trouve ainsi remplie.

d) La valeur du seuil de réaction augmente durant les jours qui suivent les perforations au fur et à mesure de la croissance des dents. Comme le montrent la fig.7 et le tableau 2, cette augmentation d'abord faible durant les 4-5 premiers jours, devient très importante par la suite. Ces conditions font qu'il est nécessaire de forer de nouvelles perforations si l'on veut utiliser le même animal pour une autre expérience.

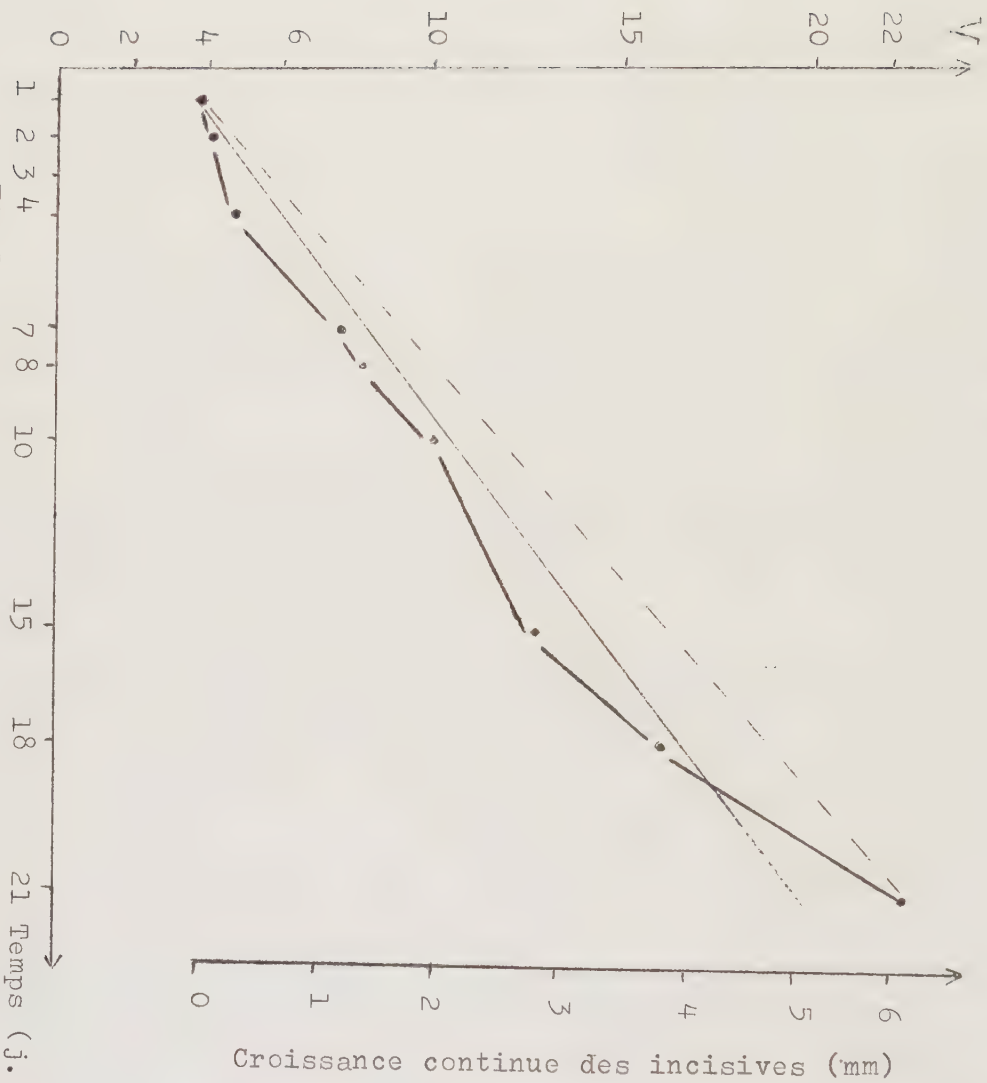


Fig. 7.- Evolution dans le temps de la réponse de machonnement (21 mesures) : — en fonction du voltage, — : Croissance théorique de 0,25 mm/j. des incisives et de — 0,30 mm/j. rapportée à l'échelle de droite.

Tableau 2.- Valeurs de V dans la fig. 7.

Temps	V + 2 s m
1er j.	3,8 ± 0,10
2e j.	4,2 ± 0,16
3e j.	4,4 ± 0,14
4e j.	4,7 ± 0,21
7e j.	7,6 ± 0,32
8e j.	8,2 ± 0,43
10e j.	10,1 ± 0,45
15e j.	12,8 ± 0,54
18e j.	16,1 ± 0,65
21e j.	22,2 ± 1,20

Discussions - 1°) La croissance continue des dents des Rongeurs.

La répartition et la morphologie des dents des Rongeurs sont deux critères fonction du régime alimentaire particulier à ces animaux. Chez le Lapin par exemple, la formule dentaire est, selon la nomenclature en usage :

$$i \frac{2}{1}, c \frac{0}{0}, pm \frac{3}{2}, m \frac{3}{3} \quad \text{ANTHONY (1957)}$$

La présence de deux incisives, l'une devant l'autre, à la demi-mâchoire supérieure fait classer le Lapin, à côté du Lièvre, parmi les Duplicidentés ou Lagomorphes par opposition aux Simplicidentés tels le Rat, le Cobaye, l'Ecureuil et la Souris...

La forme des incisives est caractéristique ; recourbées en arc, elles sont largement ouvertes à la base. Leur face interne, dépourvue d'émail, s'use rapidement : ainsi, l'extrémité de la couronne, taillée en biseau, assure un excellent tranchant. Molaires et prémolaires sont peu développées ; elles font saillie à l'intérieur de la bouche pour broyer ou lacérer les aliments. L'absence de canines laisse un espace vide ou interstice entre l'incisive et la première prémolaire : c'est le diastéma, appelé aussi la barre.

Bien que toutes les dents des Rongeurs croissent de façon continue, c'est sur les incisives qu'il est plus démonstratif de mesurer cet accroissement. Chez le Lapin, NOE (1902) trouve une croissance des incisives de 2 mm tous les trois jours. Chez le Rat, - MASSLER et SCHOUR (1941), BRYER (1957)-, la croissance de ces mêmes dents est un peu plus faible : 300-400 μ /jour. NESS (1954) prend comme point fixe de mesure la languette gingivale interdentaire ; appréciée par radiographie, cette croissance chez le Lapin est de 300 μ /jour (NESS, 1955 et 1959). Toutefois, si la précision dans la mesure paraît être un facteur im-

portant d'appréciation, le régime alimentaire peut apporter des variations non moins négligeables. Sur nos animaux nourris de provende à volonté avec en plus une ration journalière de feuilles de chou, la croissance hebdomadaire des incisives est de l'ordre de 2-3 mm, comme l'avait remarqué OUDET en 1823.

Pour expliquer cette régénération continue de l'organe dentaire, deux théories sont en présence. L'une fait appel à la prolifération cellulaire de la couche intermédiaire située entre l'os alvéolaire et la surface de la dent. Pour l'autre, la présence d'un "ligament de tissu conjonctif en hamac" exerce une force "mouvante" capable d'expulser vers la périphérie l'organe dentaire. Toutes deux admettent que la dentine, l'émail et le cément sont rejetés et disparaissent par usure ; la pulpe, elle aussi, croît de façon continue et il semble même, à la lumière des récents travaux de NESS (1959) et de KATELE et JAMES (1962), que son extrémité subisse à la fois une dégénération et une résorption.

A) La couche intermédiaire entre l'os alvéolaire et la surface de la dent est particulière aux dents à croissance continue (SICHER, 1923 et 1942 ; NESS et coll. 1959). A ce niveau, s'opère une division cellulaire très importante. Dès lors, il paraît tentant de considérer le gradient de division cellulaire de la couche intermédiaire comme la manifestation du gradient de la croissance de la dent. Mais que deviennent ces cellules ? A l'heure actuelle, il n'y a aucune preuve de leur expulsion dans la bouche avec la dentine ou l'émail. Toutefois, on peut supposer qu'elles sont résorbées et dépérissent - mais à quel niveau ? - à la manière des cellules épidermiques kératinisées (NESS et coll. 1959).

Les défenseurs de cette théorie ne limitent pas leurs investigations au seul rôle de la prolifération cellulaire au niveau de la couche intermédiaire. Indépendamment de la force

que peut exercer cette division cellulaire, ils supposent aussi que la dent se déplace le long d'un axe grâce à une "force éruptive" qui serait la pression tissulaire. Et c'est l'opinion de MASSLER et SCHOUR (1941) et de BRYER (1957) pour qui la vascularisation spéciale de la pulpe dentaire joue un rôle très important : les flux sanguin et lymphatique agiraient à la base de l'alvéole comme une force hydrostatique et déplaceraient l'incisive à la manière d'un piston dans un cylindre (NESS et coll., 1959).

B) L'autre théorie est plus aléatoire. Indépendamment de la couche intermédiaire, SICHER (1942) et MEDAK et coll. (1952) mentionnent la présence d'un tissu conjonctif - "ligament en hamac" - à la base de la dent. Ce tissu prolifère de façon continue et agit sur la dent comme une "force mouvante". Mais la présence de ce ligament est contestée par NESS (1959 et 1962) et KATELE et JAMES (1962).

Notons que l'une et l'autre de ces théories font appel à l'existence d'une pression tissulaire. Il paraît raisonnable d'accorder un certain rôle à la "vis a tergo" exercée par les vaisseaux qui irriguent la dent (CONSTANT, 1900). La prolifération tissulaire de la couche intermédiaire et la "force mouvante" du "ligament en hamac" sont plus contestables en l'absence de preuves expérimentales dont la principale nous paraît être la mesure de cette force ou de cette pression.

Conclusion. Puisque la pulpe dentaire n'atteint pas la couronne de la dent, mais s'arrête au niveau du collet, il est normal que, au fur et à mesure du déplacement des perforations vers l'extrémité de l'incisive, la valeur du seuil de réaction augmente dans de fortes proportions comme le montre la fig.7. Cette augmentation du voltage pris comme seuil est quasiment linéaire et rend bien compte de la croissance continue des dents du Lapin.

2°- Répercussion de la stimulation électrique des dents sur les variations tensionnelles

GOETZL et coll. (1951), THUILLIER (1955), chez le Lapin, FIASCORANO et coll. (1957) chez l'Homme, notent qu'un stimulus nociceptif est accompagné de variations tensionnelles. Pour GOETZL et coll. (1951), la stimulation électrique des dents du Lapin et du Chat non anesthésiés est suivie d'une augmentation tensionnelle enregistrée au niveau de la carotide. Par contre, si ces mêmes animaux sont anesthésiés, le stimulus algogène provoque une baisse tensionnelle. Les auteurs expliquent l'augmentation tensionnelle par une décharge d'adrénaline consécutive à la stimulation des dents. THUILLIER (1955) fait remarquer que cette décharge d'adrénaline est la conséquence du stimulus douloureux (CANNON et coll., 1922) et est proportionnelle à l'intensité de la douleur ressentie par l'animal (CANNON, 1929). Mais les contractions musculaires par lesquelles l'animal réagit produisent des métabolites capables d'exciter les centres adrénalino-sécréteurs (CANNON et coll. 1924). THUILLIER curarise l'animal pour éviter cette deuxième décharge d'adrénaline.

Avec l'appareil de GIONO et CHEVILLARD (1953) construit par KRAUTHAMER, nous avons enregistré la pression sanguine au niveau de l'oreille à la suite de la stimulation électrique qui amène le mâchonnement de l'animal. Le tableau suivant résume les résultats obtenus au cours de 5 essais:

Avant la stimulation	Au bout de 15 sec.	30 sec.	60 sec.	90 sec.
tension moyenne 6,5	8	7	6,5	6,5
tension maximale 8	10,5	10	9	8,5

Les animaux ne sont ni anesthésiés ni curarisés. Nous sommes donc tentés d'admettre que la stimulation électrique des dents du Lapin provoque une décharge d'adrénaline.

CHAPITRE II

-:-

I - CONDUCTION ELECTRIQUE AU NIVEAU DES DENTS .

Dans les conditions expérimentales choisies, les électrodes stimulatrices sont placées au contact de la dentine. Très sensible au courant électrique, la dentine l'est aussi aux agents chimiques (ANDERSON et coll. 1958 ; BRANNSTROM, 1962a), aux variations thermiques (PFAFFMANN, 1939a ; LISANTI et coll., 1952 ; HENSEL et coll. 1956 ; AVERY et coll. 1959 ; BOCK, 1960 ; BRANNSTROM, 1960b et c) et aux stimulus mécaniques (PFAFFMANN, 1939a et b ; NESS, 1954 ; KRAMER et coll., 1952 ; KRAMER, 1955 ; STANLEY et coll., 1960 ; BRANNSTROM, 1960a, 1961 et 1962b). Mais quel trajet suit l'influx pour atteindre la pulpe ? L'innervation de la dent permet d'éclairer ce problème ...

L'histologie dentaire, encore en pleine évolution, admet que tous les tissus constitutifs de la dent sont vivants. Melchior SEBIZIUS, archiatre à Strasbourg, écrivait il y a plus de trois siècles dans son traité "De DENTIBUS" (1644-1645) : "Et vivunt et sentiunt" (Disputat.I,LXXV) et il ajoutait : "Subjectum doloris sunt partes sentientes : nervi et membranae" (Disputat.IV, Corollaria II).

La pulpe dentaire représente l'élément hautement vascularisé qui préside à la vitalité des autres tissus. La partie périphérique contient des cellules différenciées ou odontoblastes qui donnent naissance, à travers la dentine ou ivoire, à un système de canalicules appelés les fibrilles de Tomes. Ces canalicu-

les constituent une trame fibrillaire organo-collagénique aboutissant à la zone granuleuse de Tomes, située à la jonction ivoire-émail.

Une trame fibrillaire pauvre en matières organiques se retrouve aussi dans l'émail et laisse supposer l'existence d'échanges entre la pulpe, la dentine et l'émail. Mais ces échanges particulièrement importants entre la pulpe et la dentine, sont très ralentis au niveau dentine-émail : l'utilisation de P32 marqué a permis de vérifier cette hypothèse (SOGGNAES et coll., 1941).

L'innervation de la dent humaine, dent à croissance limitée, est encore très discutée. Le nerf qui pénètre par l'apex de la dent suit le même trajet que les vaisseaux sanguins et s'épanouit dans la chambre pulpaire. Mais y a-t-il des fibres nerveuses dans la dentine ?

HOPEWEL-SMITH (1924), TIEGS (1932), PHILIPP (1955), ORBAN (1957), ARWILL (1958) et BOCK (1960) ne l'admettent pas. Pour d'autres - LEWINSKY et coll. (1936), WASSERMAN (1939), BERNICK (1948 et 1957) - seule, la couche profonde de la dentine ou pré-dentine, au voisinage de la pulpe, est faiblement innervée. Enfin quelques auteurs tels MUMMERY (1924), TOJODA (1934), MUNCH (1935), BERKELBACH van der SPRENKEL (1934, 1935 et 1936) et POWERS (1952), trouvent des fibres nerveuses dans l'ivoire : mais tous les dentistes savent, par expérience, que la cocaïne qui agirait vraisemblablement sur les terminaisons nerveuses de la dentine, s'il y en avait, n'a aucun effet sur la sensibilité dentinaire.

Pour les dents à croissance continue, les arguments qui plaident en faveur de la non-innervation de la dentine semblent, à l'heure actuelle, emporter la conviction.

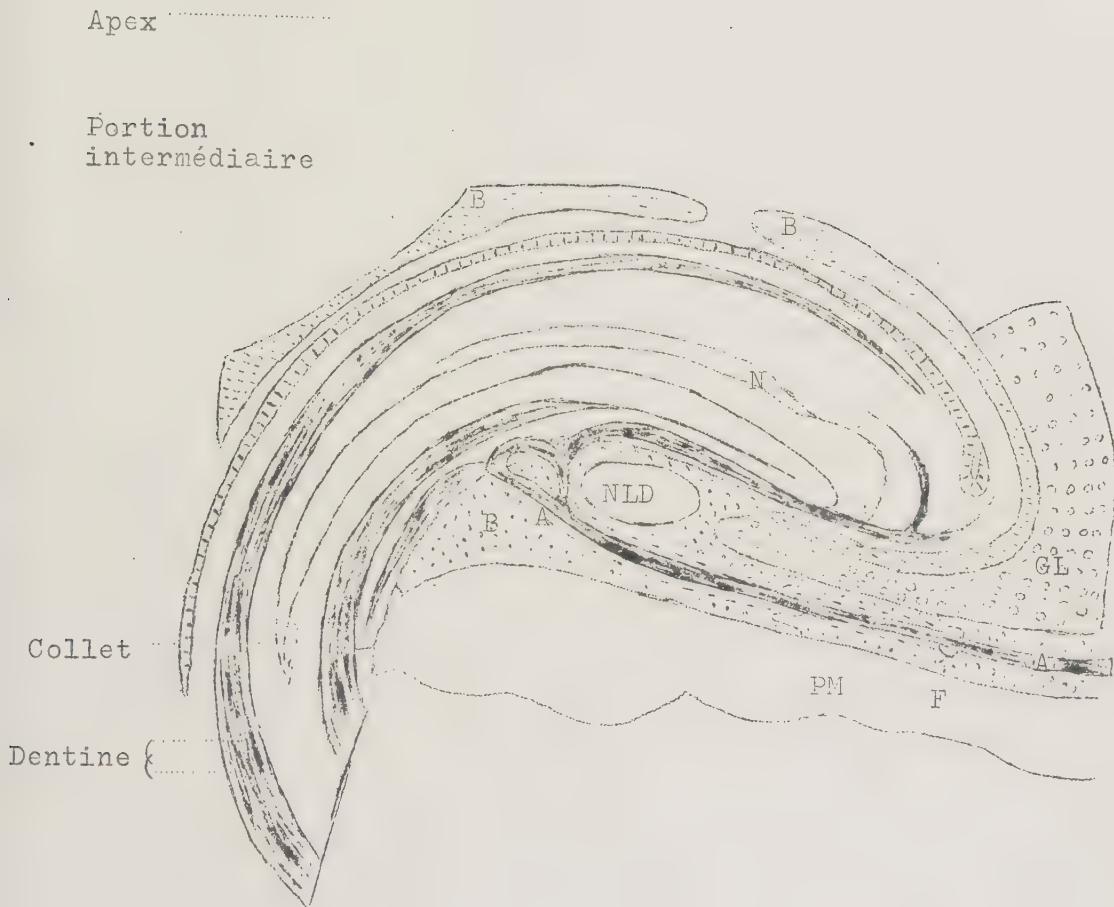


Fig.8.- Schéma de l'innervation de l'incisive du Hamster.

B = os périodontaire,
N = nerf,
GL= glande,
NLD= conduit nasolacrimal,
PM= articulation prémaxillo-maxillaire,
F = foramen de l'os maxillaire
A = nerf alvéolaire antéro-supérieur.

D'après KATELE et JAMES (1962).

Pourtant CHEYMOL et coll. (1959b) identifient au microscope par la méthode argentaffine de Weber, des filets grêles, longs et imprégnés en noir sur toute la longueur de la dentine de l'incisive antéro-supérieure du Lapin. Ces filets, d'après les auteurs, seraient "de nature nerveuse probable". Toutefois, avec la même méthode, NESS (1962) ne peut confirmer ces conceptions, la technique, utilisée lui paraissant discutable car l'imprégnation par l'argent ne caractérise pas exclusivement des filets nerveux.

En 1939, WASSERMAN émettait une opinion finaliste, difficilement réfutable : "Chez les Rongeurs, la dentine n'est pas innervée en raison de la croissance continue des dents. La présence de fibres nerveuses n'est pas compatible avec l'usure des tissus." Sur les molaires de jeunes Lapins, IKEDA (1936) note que de rares fibres nerveuses atteignent la couche odontoblastique située entre la pulpe et la dentine confirmant ainsi les travaux de HUBER (1898). WEATHERFORD (1939) précise sur l'incisive du Rat les travaux d'IKEDA : des terminaisons granuleuses - "beadlike" - s'arrêtent au niveau des odontoblastes. STEWART (1927 a et b), FISH (1933), FISH et coll. (1934), RIDEHALGH et coll. (1938), ERAUSQUIN (1944) rapportent des faits analogues à propos des dents du Lapin, du Cobaye et du Rat. Nous reproduisons ci-dessous le schéma que KATELE et JAMES (1962) ont récemment donné pour l'innervation de l'incisive du Hamster (fig.8).

Pour ces mêmes auteurs, il existerait au voisinage du collet - "incisal end" - une zone de "nécrobiose" montrant dans un même champ microscopique des fibres nerveuses normales et dégénérées. Il est donc peu vraisemblable que, chez les Rongeurs, des fibres nerveuses sillonnent la dentine et nous le pensons d'autant moins puisque les perforations que nous pratiquons ne nécessitent pas l'anesthésie de l'animal.

En l'occurrence, il paraît raisonnable de penser que l'excitation électrique de la dent s'effectue comme l'indique SOEHRING et coll. (1949) à travers la section de la dentine qui sépare l'électrode physique de la pulpe dentaire, "électrode physiologique" de Steinhausen (1921). MUMFORD (1959) et BURRILL (1962) pensent que le courant traverse l'émail, la dentine et atteint la pulpe par les tubuli dentaires ou, et c'est l'opinion de WASSERMAN (1939) et POWERS (1952), par les finés branches nerveuses à la surface de la pulpe.

PFAFFMAN (1939a) enregistre, au niveau du nerf dentaire du Chat, le phénomène électrique consécutif à une stimulation des canines : commentant les expériences cliniques de DUVAL (1833) et BELL (1835), il admet que la dentine est très sensible à la douleur, en raison de la proximité des fibres pulpaires. Ces travaux sont confirmés par BRASHEAR (1936 et 1937), BROOKHART et coll. (1953), SCOTT et coll. (1953) et HAUGEN et coll. (1957).

Conclusion.- L'excitation électrique de la pulpe dentaire du Lapin est, en définitive, indirecte. La dentine, au niveau de laquelle sont situées les électrodes stimulatrices, permet le passage du courant vers la pulpe. Dès lors, on comprend que dans de telles conditions, le voltage nécessaire pour obtenir la réponse de l'animal soit assez élevé du fait du shunt important qui s'établit et de la résistance de la préparation (18.000 ohms, moyenne de 25 essais).

II - STIMULATION PAR COURANT RECTANGULAIRE MONOPHASIQUE .

Avant nous, de nombreux auteurs (cf.historique) ont utilisé le courant rectangulaire monophasique pour exciter la pulpe dentaire du Lapin. Mais à notre connaissance, le choix des paramètres de stimulation n'a pas fait l'objet d'une étude systématique.

I°- Choix du courant rectangulaire monophasique .

Le courant rectangulaire est le plus efficace pour de tels essais : la brusquerie de sa pente d'ascension réalise une entité qui brise l'harmonie naturelle et physiologique, la souplesse des phénomènes biologiques. Produit par un système à multivibrateur, il est couramment utilisé en électrophysiologie sous forme monophasique. Le potentiel saute brusquement du potentiel 0 au positif, où il reste stable un certain temps (durée du signal d) puis revient au potentiel 0. (fig.9).

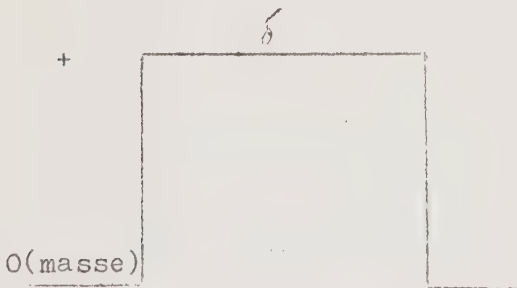


Fig.9.- Signal rectangulaire monophasique.

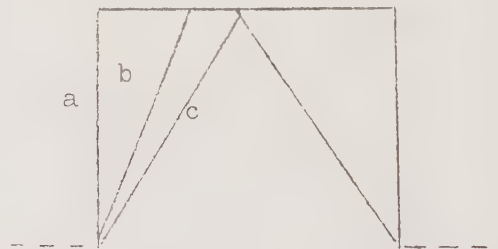


Fig.10.- Pentes d'ascension des courants rectangulaires (a), trapézoïdal (b), triangulaire (c).

Dans ces conditions, le courant rectangulaire possède la pente d'ascension de potentiel la plus rapide. Comme le montre la fig.10, les courants de formes trapézoïdale et triangulaire s'établissent moins brutalement. Avec l'appareil de Netheler et Hinz H.B.M., nous avons pu vérifier que, pour une même fréquence (30 c/sec.) et un même temps de stimulation (1 sec.), les seuils de réponse à la stimulation électrique des incisives du Lapin sont d'autant plus bas que la pente d'ascension du potentiel est plus brusque. La réponse de mâchonnement est obtenue pour :

- 3,8 v. avec le courant rectangulaire,
- 5,4 v. avec le courant trapézoïdal,
- 15,2 v. avec le courant triangulaire.

Nous retrouvons une certaine analogie avec les travaux de KOWARSCHIK (1937) au niveau de la peau. Remarquons toutefois que l'ouverture et la fermeture du circuit ont par elles-mêmes une action déterminante.

2°- Importance de certains paramètres électriques dans la stimulation électrique de la pulpe dentaire du Lapin.

Par suite du manque de données dans la littérature, nous nous sommes proposé de déterminer les seuils de réaction à la douleur au niveau de la dent du Lapin, excitée par un courant rectangulaire monophasique.

Nous examinons successivement la valeur du voltage limite V en fonction :

- A) du temps de stimulation T.
- B) de la fréquence F.
- C) de la durée du signal d.

Cette valeur du voltage liminaire dépend donc de trois variables. Pour étudier séparément l'influence de l'un de ces paramètres, à des valeurs successives, il est nécessaire de faire varier indépendamment les deux autres paramètres ... Nous avons trouvé intéressant d'approfondir cette recherche systématique qui, en définitive, permet de se rendre compte des possibilités de la méthode et laisse entrevoir les conditions optimales d'utilisation de cette épreuve.

A) Importance du temps de stimulation T.

Nous avons introduit un "chronorupteur" ("coupatan" de marque Isgus) dans le circuit électrique, entre le stimulateur et les électrodes. Il permet de vérifier que pour une fréquence et une durée de signal choisies, le voltage liminaire varie en fonction du temps de passage du courant T. Pour obtenir la réponse de mâchonnement, nous pouvons faire passer très peu de temps un courant intense ou longtemps un courant peu intense. Théoriquement, on devrait s'attendre à ce qu'en augmentant de plus en plus le temps de passage T, le voltage nécessaire pour obtenir la réponse devienne de plus en plus petit. L'expérience montre qu'il n'en est rien : il vient un moment où on a beau augmenter le temps de passage, il faut toujours le même voltage.

a) La fig. 11 et le tableau 3 montrent que le voltage suffisant pour obtenir la réponse de mâchonnement atteint une valeur minimale pour des temps de stimulation de 2-4 sec. Dans le cas présent, la durée du signal est de 10 msec. Nous constatons que pour une fréquence de 30 c/sec., le voltage liminaire est le plus faible. Pour des fréquences de 5 c/sec. et de 70 c/sec. il est supérieur mais évolue de façon semblable suivant la durée du passage du courant.

b) Si nous retenons 30 c/sec. comme valeur de la fréquence, le voltage liminaire progresse lorsque la durée du signal est brève. La fig. 12 et le tableau 4 présentent les résultats obtenus avec des durées de signal de 0,5 msec., 2 msec., et 10 msec. Pour $d = 10$ msec., le mâchonnement s'obtient pour une valeur de V minimale.

Conclusion.

Nous avons retenu pour nos expériences le temps de passage du courant $T = 1$ sec. Dans tous les cas, pour cette valeur de T , l'intensité est inférieure à celle qui correspond à $T = 0,5$ sec. : il y a donc une légère sommation des excitations. Nous n'avons pas voulu utiliser des temps de stimulation plus longs - 2 et 4 sec. - qui, bien que donnant des valeurs de V quelque peu inférieures, ne sont pas couramment employés.

A la suite de cette étude, il apparaît déjà que les paramètres $F = 30$ c/sec et $d = 10$ msec. sont les plus efficaces puisqu'ils donnent les valeurs les plus faibles de V . Néanmoins, nous rendons compte par la suite, à titre didactique, de l'influence de la fréquence et de la durée du signal.

B) Influence de la fréquence F .

Dans ces expériences, le temps de passage du courant est de 1 sec. Si l'on prend successivement une valeur de d (par exemple 0,5 msec., 2 msec., ou 10 msec.) à une fréquence déterminée, les stimulations de fréquence comprise dans l'intervalle 25-50 c/sec. correspondent aux valeurs les plus basses du voltage liminaire (fig.13 et tableau 5). Pour des fréquences de 5 c/sec. ou supérieures à 50 c/sec., ces valeurs de V sont supérieures. Il est bien entendu que la fréquence maximale réalisable est limitée par la durée du stimulus et du signal :

$$F_{\text{max.}} = \frac{I \times T}{d} = \frac{1 \times 1.000}{10} = 100 \text{ c/sec. pour } d = 10 \text{ msec.}$$

Ainsi se justifie le choix du paramètre $F = 30 \text{ c/sec.}$

C) Influence de la durée du signal d.

La fig. 14 et le tableau 6 montrent que pour un temps de passage du courant $T = 1 \text{ sec.}$, les courbes voltage-durée de signal ont sensiblement l'allure d'une hyperbole équilatère. Comme le laissaient entrevoir les travaux précédents, c'est à la fréquence de 30 c/sec. que sont obtenues les valeurs minimales de V .

Pour une même fréquence, plus la durée du signal est brève, plus le voltage est élevé. Pour des valeurs de $d = 2 \text{ msec.}$, 5 msec. , 10 msec. , et 15 msec. , la pente de la courbe est quasiment parallèle à l'axe des abscisses. Dans cette zone de la courbe, à une grande variation de la durée du signal correspond une faible variation du voltage pris comme seuil. La durée du signal $d = 10 \text{ msec.}$ mérite, de ce fait, d'être retenue.

Conclusion.

En fonction de ces données, nous préconisons de fixer les paramètres aux valeurs suivantes :

$$T = 1 \text{ seconde}$$

$$F = 30 \text{ cycles/seconde}$$

$$d = 10 \text{ millisecondes.}$$

L'intérêt qu'il y a à spécifier exactement chacun de ces paramètres (T, F, d) à sa valeur optimale tient à ce que dans de telles conditions, la réponse à l'effet analgésique est notablement accrue. A titre comparatif, l'exemple suivant permet d'apprécier les différences notables, attribuables aux seuls paramètres de

stimulation :

Pourcentage maximum d'élévation du voltage liminaire
après administration de 50 mg/kg/IV de phénylbutazone

18%	25%	36,7%	52%
-	15 essais	24 essais	43 essais
avec { T= 1-2sec. F= 5c/sec. d= 0,1msec.	{ T = 1sec. F = 5c/sec. d = 0,5msec.	{ T = 1sec. F = 30c/sec. d = 0,5msec.	{ T = 1sec. F = 30c/sec. d = 10msec.
Voltage liminaire non précisé: DOMENJOZ (1960).	$V_{lim.} = 6,90v$	$V_{lim.} = 6,18v$	$V_{lim.} = 3,8v$

La durée d du signal paraît être à elle seule un facteur déterminant, puisque l'augmentation de d = 0,5msec. à d=10msec. accroît la valeur des résultats d'environ 15%.

D'autre part, un voltage liminaire bas entraîne, toutes proportions gardées, de faibles écarts d'un animal à l'autre (voir au chapitre précédent l'histogramme de la répartition des voltages liminaires).

Enfin, dans ces conditions, il est plus aisé à l'expérimentateur de trouver, après administration d'un analgésique, la valeur adéquate du seuil ; les stimulations sont tout au plus limitées à 4 ou 5.

Note. Nous avons aussi réalisé quelques expériences (16) par déclenchement d'un seul signal dans la préparation en utilisant l'univibrateur ou "flip-flop" du stimulateur. Dans ce cas, la

fréquence et le temps de passage du courant T n'interviennent pas. Le voltage liminaire dépend exclusivement de la durée d du signal. La courbe 15 et le tableau 7 rendent compte de ces résultats : le voltage correspondant au mâchonnement est très élevé même pour de longues durées de signal (pour $d = 10\text{msec.}$, $V = 12,2 \text{ v.}$). A l'aide de cet artifice certes commode, la sensibilité de la méthode est nettement inférieure à celle obtenue dans les conditions précédentes.

-:-

FIGURES ET TABLEAUX RECAPITULATIFS

-:-

Temps de stimulation :	0,5 sec.	1 sec.	2 sec.	4 sec.	Nombre de mesures
F = 5 c/sec	6,16 $\pm$ 0,88	4,64 $\pm$ 0,35	4,12 $\pm$ 0,37	3,88 $\pm$ 0,34	15
F = 30 c/sec	4,62 $\pm$ 0,56	3,80 $\pm$ 0,10	3,41 $\pm$ 0,26	3,32 $\pm$ 0,14	25 pour t=1sec.:117
F = 70 c/sec	7,45 $\pm$ 1,34	5,62 $\pm$ 0,72	4,92 $\pm$ 0,88	4,66 $\pm$ 0,65	15

Tableau 3 - Influence du temps de stimulation T sur le voltage liminaire ($\pm$ 2 sm). La durée de l'impulsion d = 10 ms.

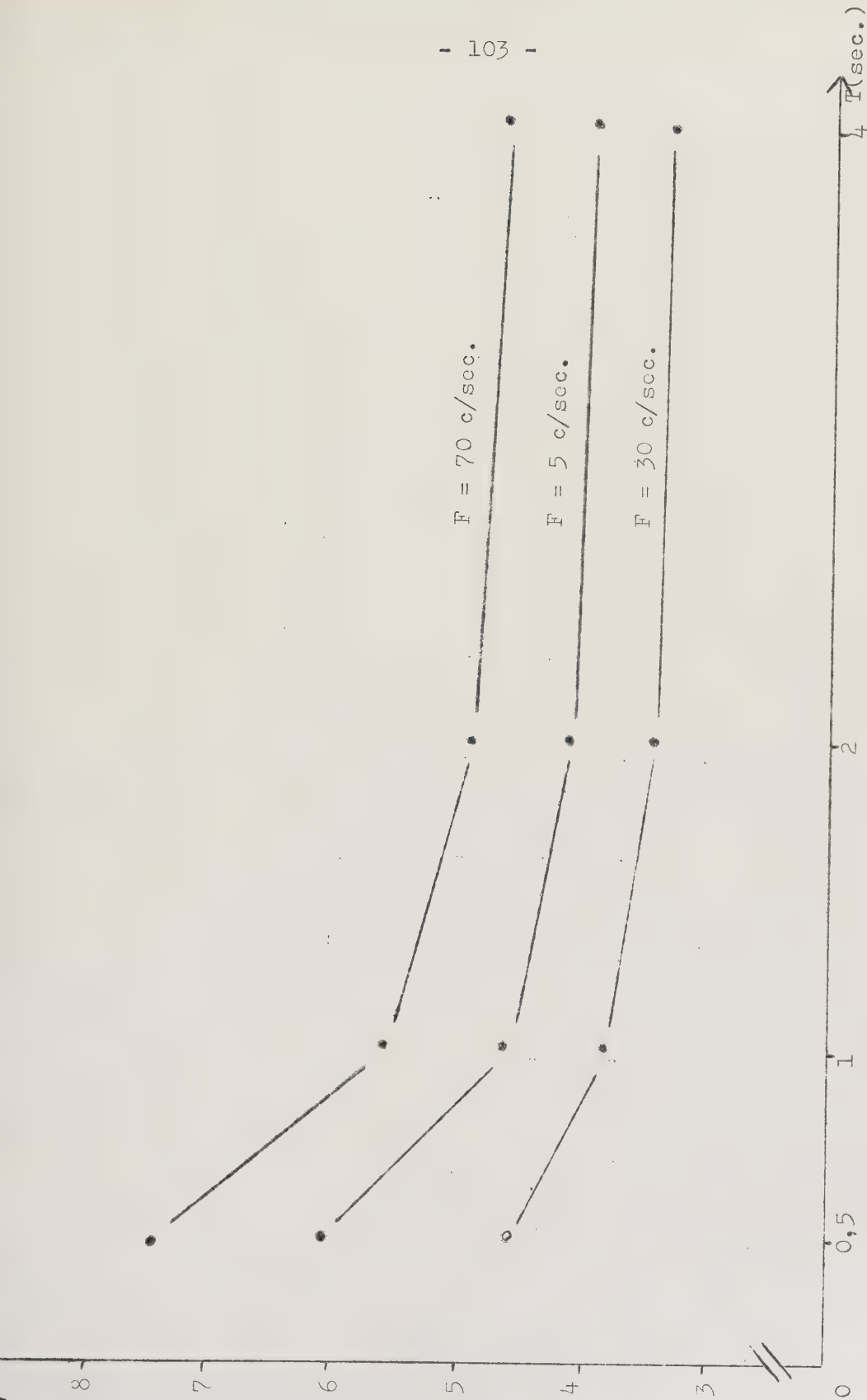


Fig.11.- Influence du temps de stimulation T sur le voltage liminaire, pour diverses valeurs de F .

En abscisses : Temps de stimulation en secondes.

En ordonnées : Voltage liminaire correspondant.

La durée de l'impulsion $d = 10 \text{ ms.}$

Temps de stimulation :	0,5 sec.	1 sec.	2 sec.	4 sec.	Nombre de mesures
d = 0,5 msec.	8,21 ± 1,67	6,18 ± 0,93	5,47 ± 0,76	4,92 ± 0,69	15
d = 2 msec.	5,44 ± 0,71	4,28 ± 0,32	3,86 ± 0,28	3,58 ± 0,19	11
d = 10 msec.	4,62 ± 0,56	3,80 ± 0,10	3,41 ± 0,26	3,32 ± 0,14	25 sauf pour t=1sec:117

Tableau 4 - Influence du temps de stimulation T sur le voltage liminaire (± 2 sm).
La fréquence F = 30 c/sec.

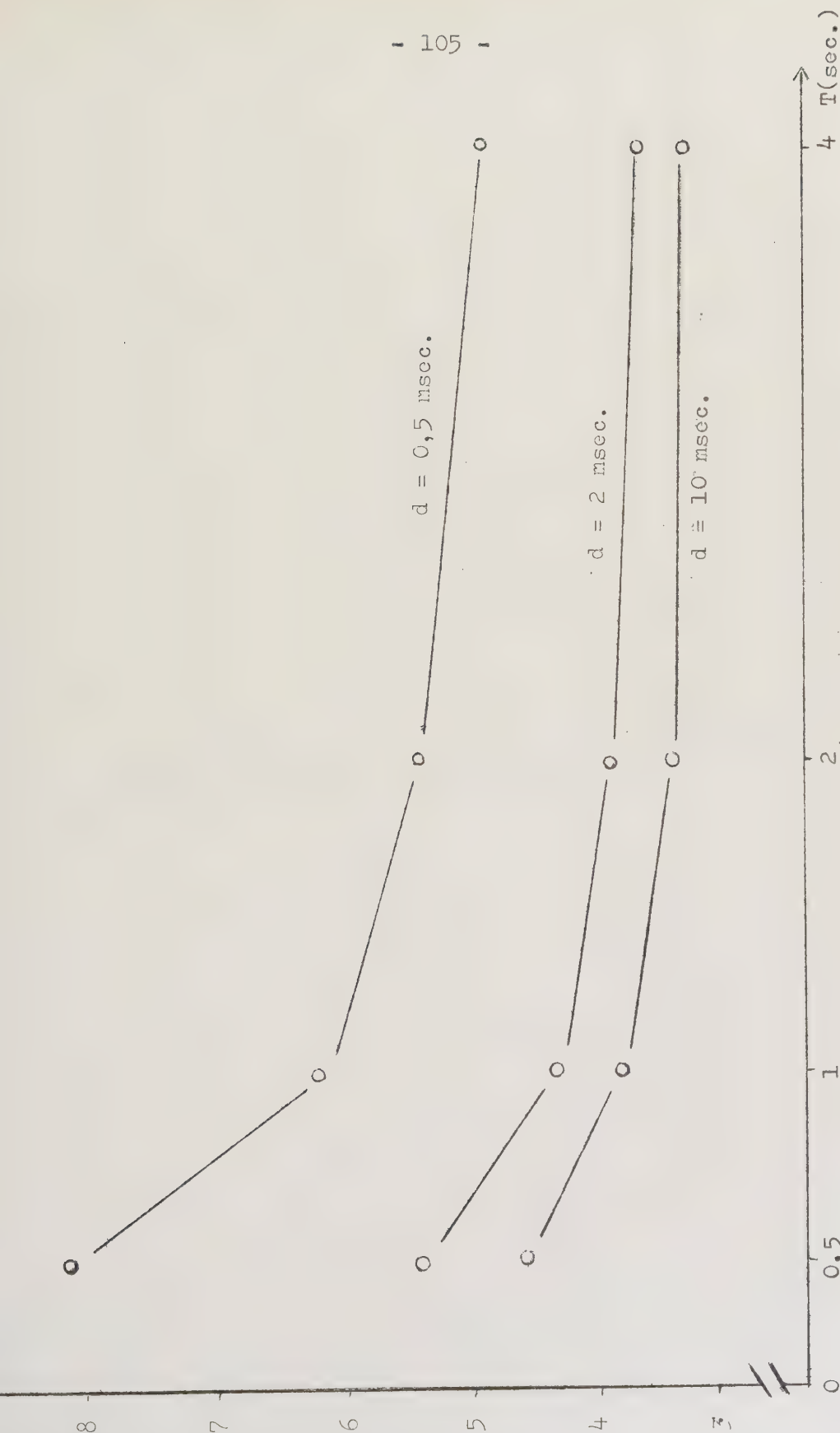


Fig.12.- Influence du temps de stimulation T sur le voltage liminaire, pour diverses valeurs de d .

En abscisses : Temps de stimulation en secondes.

En ordonnées : Voltage liminaire correspondant.

La fréquence $F = 30 \text{ c/sec.}$

Fréquence F :	d= 0,5msec.	d= 2 msec.	d= 10 msec.
5 c/sec.	6,90 $\pm$ 0,63	4,95 $\pm$ 0,58	4,64 $\pm$ 0,35
25 c/sec.	6,18 $\pm$ 0,93	4,28 $\pm$ 0,32	3,80 $\pm$ 0,10
50 c/sec.	6,12 $\pm$ 0,38	4,40 $\pm$ 0,21	3,80 $\pm$ 0,10
60 c/sec.	6,15 $\pm$ 0,53	4,82 $\pm$ 0,35	4,80 $\pm$ 0,26
70 c/sec.	8,91 $\pm$ 1,26	6,18 $\pm$ 0,68	5,62 $\pm$ 0,72
80 c/sec.	8,74 $\pm$ 1,47	6,85 $\pm$ 0,84	5,92 $\pm$ 0,43

Tableau 5 - Valeurs expérimentales ($\pm 2 \text{ sm}$) de la fig. 13 (15 mesures pour chaque point).

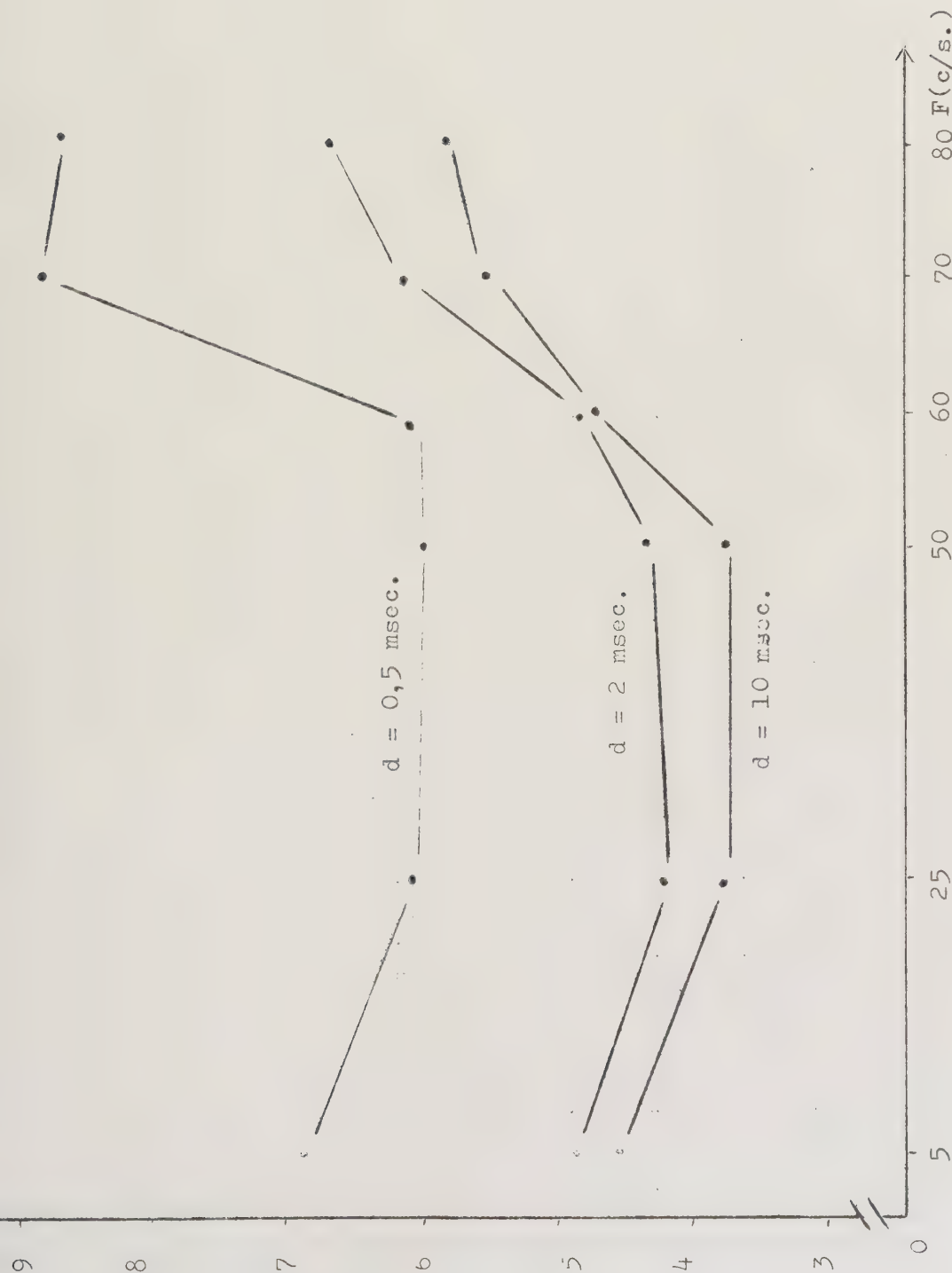


Fig.13.- Influence de la fréquence sur le voltage liminaire (15 mesures pour chaque point) pour chacune des valeurs de d choisies.
 En abscisses : Fréquence en cycles/seconde.
 En ordonnées : Voltage liminaire correspondant.
 Temps de stimulation $T = 1 \text{ sec.}$

Durée de l'onde: d	0,1msec.	0,2msec.	0,5msec.	1msec.	2msec.	5msec.	10msec.	15msec.
F = 5 c/sec.	16,22 $\pm$ 1,89	11,28 $\pm$ 1,83	6,90 $\pm$ 0,63	5,96 $\pm$ 0,84	4,95 $\pm$ 0,58	4,92 $\pm$ 0,45	4,64 $\pm$ 0,35	4,58 $\pm$ 0,38
F = 30c/sec.	12,33 $\pm$ 1,75	8,45 $\pm$ 1,14	6,18 $\pm$ 0,93	4,62 $\pm$ 0,56	4,28 $\pm$ 0,32	3,87 $\pm$ 0,25	3,80 $\pm$ 0,10	3,76 $\pm$ 0,10
F = 70c/sec.	18,76 $\pm$ 2,31	13,52 $\pm$ 1,78	8,91 $\pm$ 1,26	6,64 $\pm$ 1,08	6,18 $\pm$ 0,68	5,96 $\pm$ 0,61	5,62 $\pm$ 0,72	5,40 $\pm$ 0,26

Tableau 6 - Valeurs expérimentales (± 2 sm) correspondant à la fig. 14. Lot de 27 animaux.

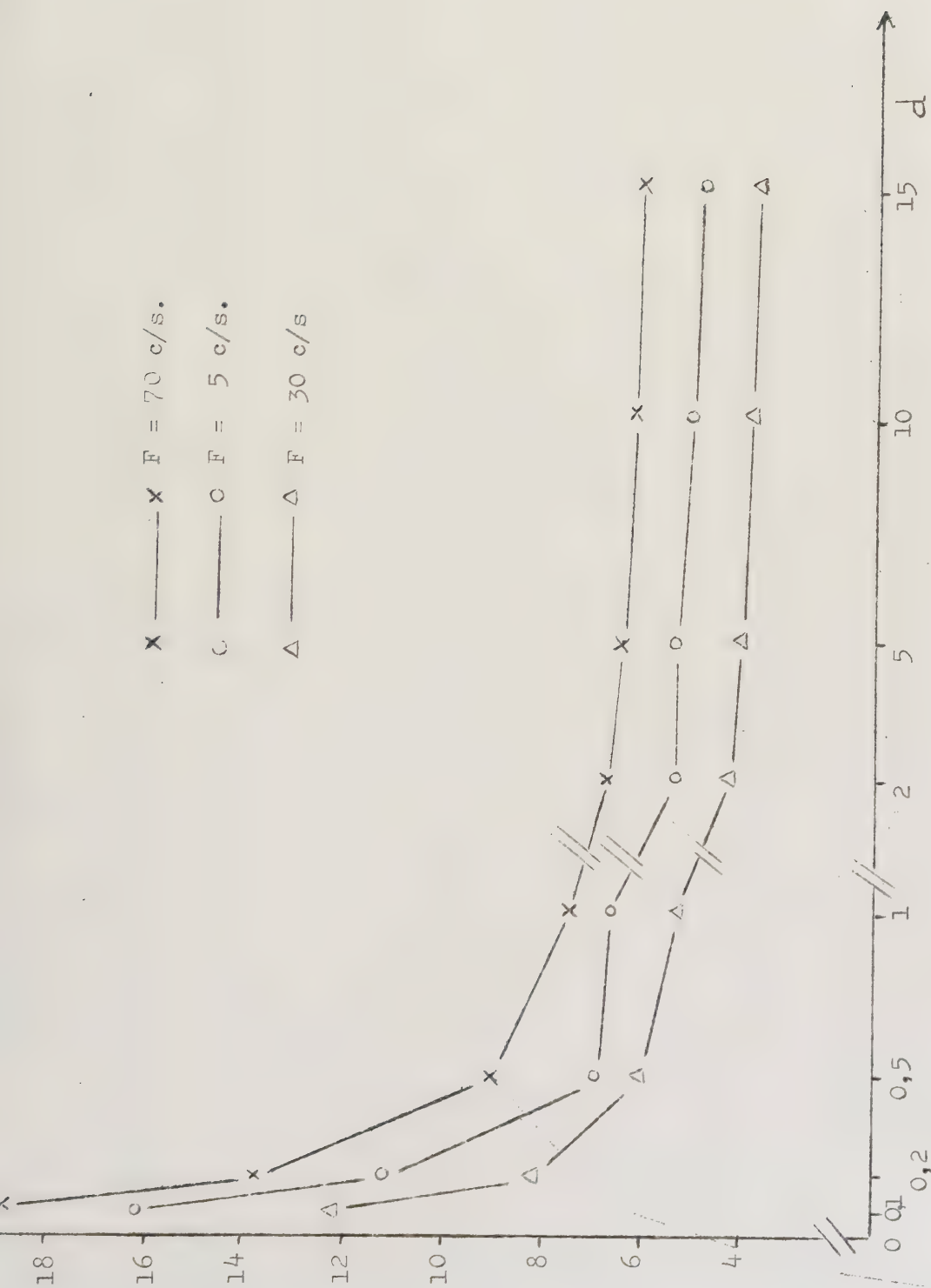


Fig.14.- Courbe intensité-durée de l'impulsion.

En abscisses : Durée de l'impulsion en ms.

En ordonnées : Voltage linéaire correspondant.

Le temps de stimulation $T = 1$ sec.

Durée de l'onde : d	0,1msec.	0,5msec.	1msec.	2msec.	5msec.	10msec.
V =	57,9+ 14,12	40,2+12,98	26,5+8,76	18,0+3,30	14,4+2,62	12,2+2,20

Tableau 7.- Valeurs expérimentales ($\pm 2sn$) correspondant à la fig.15. Lot de 16 animaux.

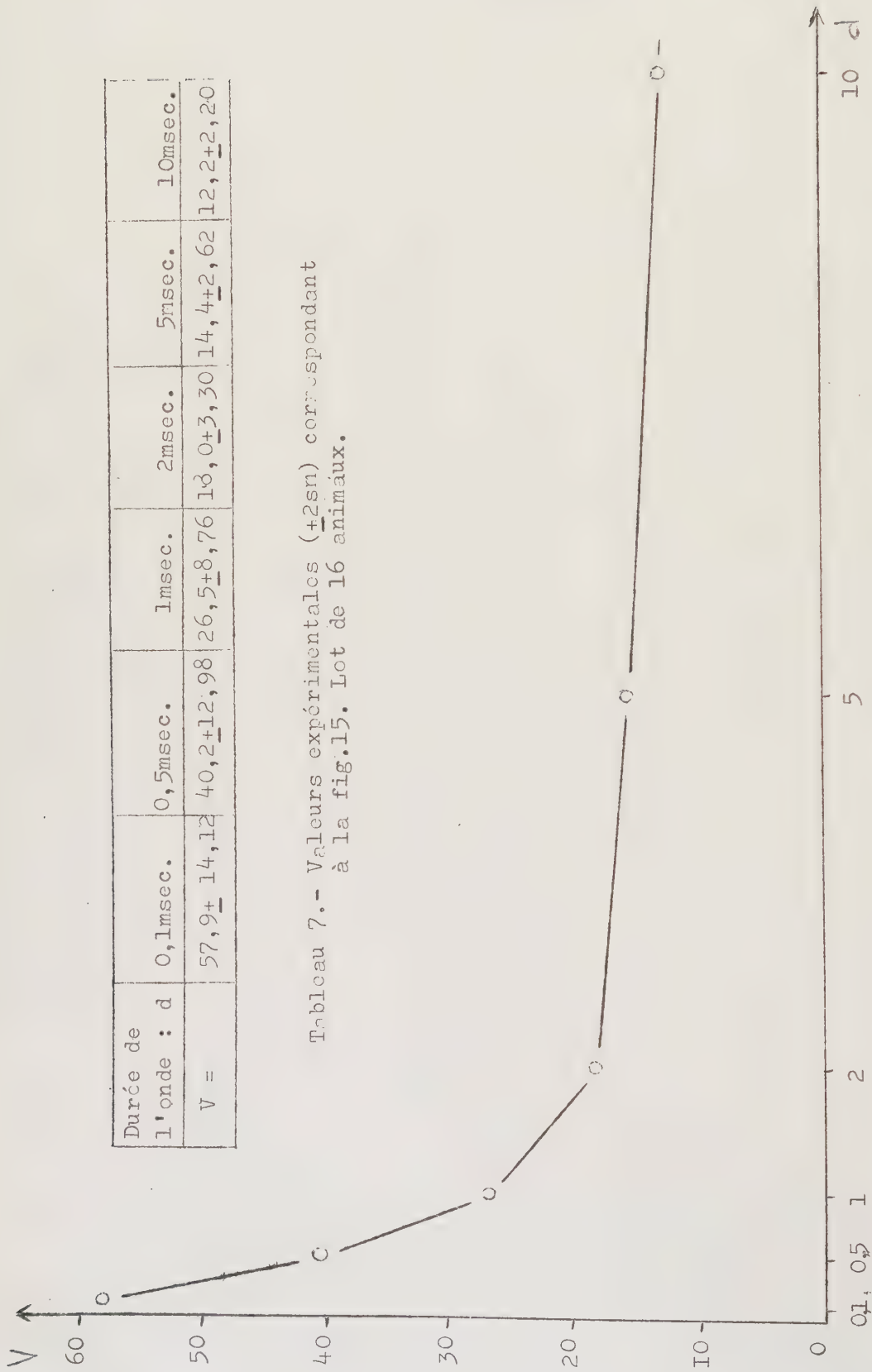


Fig.15.- Courbe intensité-durée de l'impulsion dans le cas où un seul signal est déclenché par l'intermédiaire de l'univibrateur du stimulateur.
En abscisses : Durée de l'impulsion en ms. En ordonnées : Voltage liminaire correspondant.

CHAPITRE III

-:-

I - EXPOSE DES RESULTATS

Chez l'animal, les variations du seuil de réaction, distinct du seuil de la douleur, que produisent les analgésiques, sont le seul critère utilisable pour l'évaluation du pouvoir analgésique des substances étudiées. Ces variations reflètent très probablement des changements de la composante réactionnelle.

Tous les expérimentateurs qui ont utilisé la méthode de stimulation électrique de la pulpe dentaire du Lapin expriment leurs résultats en pourcentage de l'élévation du voltage pris comme seuil. Cette façon de faire, qui constitue une exception en algésimétrie courante, a le grand avantage de permettre des comparaisons faciles entre les résultats obtenus dans divers laboratoires.

Certes, exprimer le degré d'analgésie par le pourcentage d'élévation du voltage liminaire est un procédé arbitraire : il n'y a pas de corrélation entre la valeur initiale du seuil et son élévation sous l'effet d'un analgésique. Tout aussi critiquables nous paraissent les résultats exprimés en "degrés d'analgésie" ou "dols" (WOLFF et HARDY, 1947) ou en accroissement absolu du voltage (MILLER, 1948 et IPSEN, 1949) car on ne peut dire à partir de quelle valeur de ces grandeurs l'analgésie est obtenue.

Outre le mode d'expression des résultats en pourcentage d'élévation du voltage liminaire, certains (O'DELL et coll., 1960) déterminent par interpolation la dose nécessaire pour éle-

ver le seuil de 50 p.100 (ED50). Ce procédé, intéressant pour les analgésiques narcotiques, est difficilement applicable aux analgésiques mineurs du type phénacétine, aspirine ... PAEILE et coll. (1962) trouvent une correspondance entre le logarithme de la dose et la racine carrée de la surface délimitée par l'élévation du voltage pris comme seuil (en pourcentage) et le temps. Mais cette correspondance de l'effet n'est appliquée par ces auteurs que dans le cas du chlorhydrate de morphine ...

A notre tour, nous exprimons les résultats de nos expériences en pourcentage de l'élévation du voltage liminaire : si X représente la valeur du voltage avant l'administration d'un analgésique et Y celle après médication, le pourcentage d'analgésie à un temps t s'exprimera par la relation :

$$P.A. (t) = \frac{(Y-X) \times 100}{X}$$

La valeur de X est habituellement déterminée en soumettant l'animal à des stimulus croissants en progression arithmétique jusqu'à obtention de la réaction caractéristique choisie. Ce voltage liminaire étant déterminé, la substance active est administrée et l'on suit l'élévation du seuil de stimulation en appliquant des chocs de voltage croissant, cet accroissement étant réalisé soit en progression arithmétique soit proportionnellement au voltage liminaire.

Nous avons préféré établir une échelle de stimulus pour chaque animal en fonction du voltage liminaire obtenu. La série des voltages a été choisie non en progression arithmétique mais en progression géométrique de raison 1/10, de telle sorte que nous obtenons une échelle de stimulation. Chaque degré de cette échelle de stimulation représente une augmentation du 1/10 de la valeur du voltage précédent :

Si X = voltage liminaire ,

$$YI = X + 1/10 X$$

$$Y2 = YI + 1/10 YI$$

.....

$$Y_{N+1} = Y_N + Y_N/10$$

L'intervalle entre les degrés de cette échelle de stimulation est donc plus faible pour les bas voltages que pour les forts voltages. Cette gamme de voltages que doit respecter l'expérimentateur, a l'avantage de limiter le nombre des stimulations, ce qui est très intéressant dans le cas où le médicament a été administré par voie intra-veineuse. L'animal, quelle que soit la valeur de son voltage liminaire, s'est toujours montré sensible à l'écart choisi : la diminution d'un degré de cette échelle de stimulation entraîne une réaction incomplète.

Pour savoir dans quelle mesure le résultat obtenu est significatif, nous calculons l'écart individuel moyen du pourcentage d'élévation du seuil, c'est-à-dire l'erreur à craindre sur la moyenne à partir de la formule :

$$sm = \sqrt{\frac{S d^2}{n (n-1)}}$$

où d représente la différence entre chaque seuil et le seuil moyen et n , le nombre d'animaux mis en expérience. Les limites de confiance de la moyenne ont été déterminées à l'aide de la table du "t" de Student en appliquant la formule :

$$L = \bar{m} \pm t \times sm$$

où $\bar{m}$ représente la moyenne expérimentale des pourcentages d'élévation du voltage pris comme seuil,

t , la valeur correspondant à $n-1$ degrés de liberté dans la table de Student pour une probabilité $P = .05$.

et Sm l'écart type individuel calculé précédemment.
Dans ces conditions, le degré d'analgésie A. s'exprime par la formule suivante :

$$A. = P.A. \pm L$$

Dans ces conditions, il y a 95 chances sur 100 pour que la valeur indiquée, transposée à l'ensemble de la population, se trouve comprise dans les limites précisées.

A) Courbes action-temps.

Nous établissons une courbe action-temps comme l'ont fait quelques auteurs : FLEISCH et coll. (1953), HERTLE et coll. (1957), MONTAGNE (1957), FROMMEL et coll. (1958)... Nous portons en abscisses le temps, en minutes, durant lequel se déroule l'essai et en ordonnées le pourcentage d'analgésie correspondant. La courbe ainsi définie a l'allure d'une cloche asymétrique, la branche ascendante ayant une pente plus accusée que la branche descendante. Le sommet de cette courbe correspond à l'analgésie maximale que peut réaliser une dose connue d'un produit ; nous mentionnons toujours cette valeur caractéristique du produit essayé.

Mais à elle seule, cette valeur ne suffit pas à expliciter entièrement l'activité analgésique. Elle ne correspond qu'à une intensité analgésique maximale sans tenir compte de la "puissance" analgésique, laquelle fait intervenir le temps par définition. Nous avons déjà insisté sur le fait que nous ne connaissons pas mathématiquement les limites de l'analgésie. Supposons donc qu'un produit élève fortement le seuil de stimulation mais de façon éphémère : un tel produit a peu de chance d'être retenu en clinique. Et c'est la raison pour laquelle il

nous a paru nécessaire d'évaluer la surface délimitée par la courbe et l'axe des abscisses. Ce procédé déjà utilisé par FROMMEL et coll. (1958) combine en une seule valeur les deux paramètres intensité et durée d'action. Critiqué par MILLER (1948) et IPSEN (1949) à propos de la méthode de d'AMOUR et SMITH (1941), il nous paraît très valable dans le cas de la stimulation électrique de la pulpe dentaire du Lapin, dans la mesure où les substances étudiées appartiennent à une même série chimique.

Cette valeur planimétrique nous permettra de mieux interpréter les résultats. Nous proposons en outre un calcul rapide rendant compte du temps pendant lequel dure l'effet correspondant à une élévation du voltage liminaire de 15 % lorsque l'effet maximum est de 30 %.

B) Courbes action-dose.

La construction de ces courbes est établie en portant en abscisses les logarithmes des doses utilisées pour un même analgésique et en ordonnées les pourcentages d'analgésie. Il s'agit d'une réponse graduelle et non d'une réponse de tout ou rien et c'est la raison pour laquelle il nous est impossible d'appliquer la méthode statistique de LITCHFIELD et WILCOXON (1949 et 1953).

Dans la mesure où les points expérimentaux s'alignent, nous avons calculé l'équation de la droite de régression (+) et le coefficient de corrélation r de Bravais-Pearson. La valeur de ce coefficient permettra d'établir s'il y a corrélation

(+) Voir à ce sujet : EHRLICH S., FLAMENT C. (1961).- Précis de statistique. Presses universitaires de France.

entre la dose essayée et l'effet observé. D'autre part, ces coefficients de corrélation ont été soumis à l'épreuve de signification en se reportant à la table du χ^2 .

De l'étude statistique des droites de régression et des coefficients de corrélation peuvent découler des conclusions pratiques intéressantes dont il sera fait mention au chapitre suivant.

II - ADMINISTRATION DES ANALGESIQUES-ANTIPYRETIQUES PAR VOIE INTRA-VEINEUSE .

Les analgésiques-antipyrétiques, en raison de leur faible solubilité dans l'eau, sont utilisés en clinique sous forme de comprimés ou de suppositoires. Chez le Lapin, nous n'avons pas retenu la voie orale car l'état digestif varie beaucoup d'un animal à l'autre. Par contre, nous avons pratiqué de nombreux essais par voie intra-veineuse avec le salicylate de sodium, l'antipyrine, l'amidopyrine et la phénylbutazone : ces essais rapides nous ont surtout servi à fixer les paramètres électriques à leur valeur optimale (cf.chap.II) de façon à rendre l'épreuve plus démonstrative.

Les doses utilisées pour le salicylate de sodium sont : 50 mg/kg, 100 mg/kg, et 200 mg/kg en solution dans le sérum salé à 9 p.1000 (solution à 10 % de pH = 6,96).

L'amidopyrine et l'antipyrine sont essayés à des doses de 25 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 50 mg/kg et 100 mg/kg dans le sérum salé isotonique (Solution à 2 % et 5 % de pH = 6,21-6,34 pour l'antipyrine et de pH = 7,42-7,96 pour l'amidopyrine). Toutefois, l'amidopyrine à la dose de 100 mg/kg provoque chez

l'animal un état de choc avec tremblements et convulsions, phénomène déjà constaté par FLEISCH et coll. (1953) et DOMENJOZ (1960) et rendant de ce fait difficile l'interprétation de la valeur du seuil de réaction.

Quant à la phénylbutazone, nous avons utilisé les solutions commerciales (+) à 20 %, que nous avons diluées dans le sérum salé à 9 p.1000 de façon à obtenir une concentration de 2 % ou de 5 % (pH = 6,53-6,72). Les doses essayées sont les mêmes que dans le cas de l'antipyrine.

Ainsi, le volume injecté lentement (2 ml/min.) dans la veine marginale de l'oreille du Lapin, épilée un quart d'heure avant l'injection, est toujours inférieur à 5 ml. Toute injection médicamenteuse est complétée d'une injection d'un ml de sérum salé isotonique.

Nous avons toujours gardé un intervalle de 20 sec. entre chaque stimulation et retenu la valeur du voltage pour laquelle l'animal répond deux fois sur trois. Les contrôles sont effectués jusqu'au retour à la valeur du voltage liminaire.

Pour chaque analgésique-antipyrétique, nous présentons nos résultats sous forme de tableaux où nous indiquons :

- la dose d'analgésique exprimée en mg/kg.
- le nombre d'animaux utilisés pour chaque dose.
- le pourcentage d'élévation du voltage liminaire, accompagné de l'écart individuel moyen pour $P = .05$, pour chaque mesure réalisée à des temps successifs jusqu'au retour au voltage initial.

(+) Solutions de phénylbutazone à 20 % Geigy ou Midy.

- l'intensité maximale de l'analgésie se rapportant à chaque dose.
- le temps correspondant à ce maximum d'analgésie.
- la valeur de la surface délimitée par l'intensité et le temps, en fonction du salicylate de sodium (50 mg/kg/iv) pris comme étalon.

Nous faisons figurer en regard des tableaux les courbes action-temps pour chacun des analgésiques antipyrétiques envisagés. Le chlorhydrate de morphine a été inclus dans cette étude (fig.20 et tableau 12).

FIGURES ET TABLEAUX RECAPITULATIFS.

-:-

Dose d'analgésique en mg/kg :	50	100	200
Nombre d'animaux :	11	9	11
5 min.	3,5 %	6,5 % $\pm$ 5 %	12 % $\pm$ 7 %
10 min.	6 % $\pm$ 5 %	15 % $\pm$ 5 %	20 % $\pm$ 6 %
15 min.	16 % $\pm$ 5 %	22,5 % $\pm$ 4 %	28 % $\pm$ 6 %
20 min.	21 % $\pm$ 4 %	28 % $\pm$ 4 %	30 % $\pm$ 6 %
25 min.	22 % $\pm$ 5 %	26 % $\pm$ 4 %	29 % $\pm$ 5 %
30 min.	20 % $\pm$ 5 %	24,5% $\pm$ 6 %	26,5% $\pm$ 8 %
45 min.	5 % $\pm$ 4 %	14 % $\pm$ 7 %	22 % $\pm$ 8 %
60 min.	0 %	0 %	8 % $\pm$ 6 %
75 min.			0 %
Intensité maximale de l'analgésie :	22 %	28 %	30 %
Temps correspondant à ce maximum :	25 min.	20 min.	20 min.
Valeur planimé- trique relative :	1	1,52	2,20

Tableau 8 - Salicylate de sodium administré
par voie intra-veineuse.

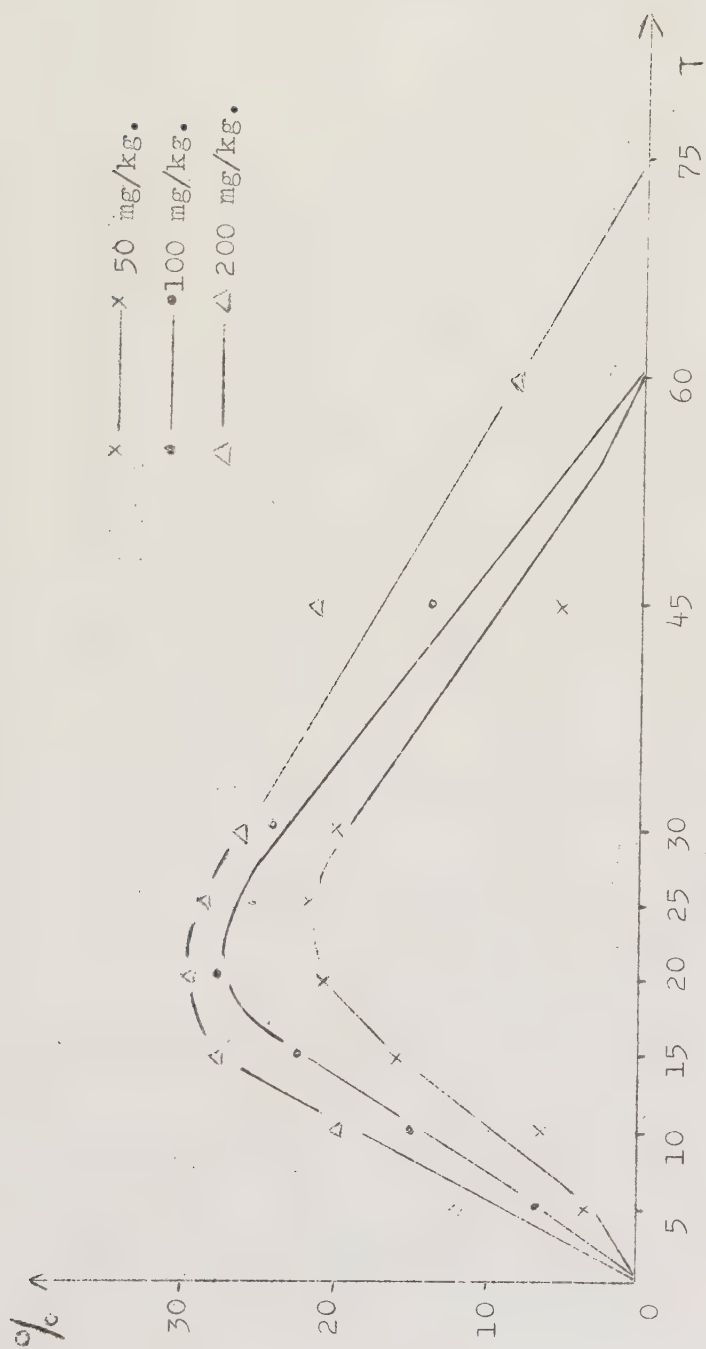


Fig.16.- Salicylate de sodium administré par voie intra-veineuse.
Courbe action-temps.

Dose d'anal- gésique en mg/kg :		25	35	40	50	100
Nombre d'animaux:		9	12	15	23	14
5 min.		7% $\pm$ 6%	10% $\pm$ 5%	16% $\pm$ 7%	21% $\pm$ 6%	27% $\pm$ 8%
10 min.		12% $\pm$ 7%	19% $\pm$ 8%	25% $\pm$ 8%	38% $\pm$ 5%	43% $\pm$ 6%
15 min.		18% $\pm$ 6%	24% $\pm$ 7%	33% $\pm$ 4%	45% $\pm$ 4%	47% $\pm$ 5%
20 min.		21% $\pm$ 5%	26% $\pm$ 4%	34% $\pm$ 4%	45% $\pm$ 5%	47% $\pm$ 7%
25 min.		21% $\pm$ 5%	25% $\pm$ 4%	33% $\pm$ 5%	43% $\pm$ 5%	46% $\pm$ 5%
30 min.		17% $\pm$ 5%	23% $\pm$ 5%	31% $\pm$ 5%	42% $\pm$ 5%	44% $\pm$ 5%
45 min.		15% $\pm$ 7%	19% $\pm$ 6%	25% $\pm$ 6%	31% $\pm$ 7%	38% $\pm$ 6%
60 min.		5% $\pm$ 4%	11% $\pm$ 5%	14% $\pm$ 6%	23% $\pm$ 4%	29% $\pm$ 9%
75 min.		0%	5% $\pm$ 4%	6% $\pm$ 3%	19% $\pm$ 6%	23% $\pm$ 5%
90 min.			0%	0%	8% $\pm$ 5%	14% $\pm$ 6%
105 min.					0%	6% $\pm$ 5%
120 min.						0%
Intensité maximale de l'analgésie:		21%	26%	34%	45%	47%
Temps corres- pondant à ce maximum:		20-25mn	20min.	20min.	15-20min.	15-20min.
Valeur pla- nimétrique relative :		1,49	2,08	2,74	4,10	4,98

Tableau 9 - Antipyrine administrée par voie intra-veineuse.

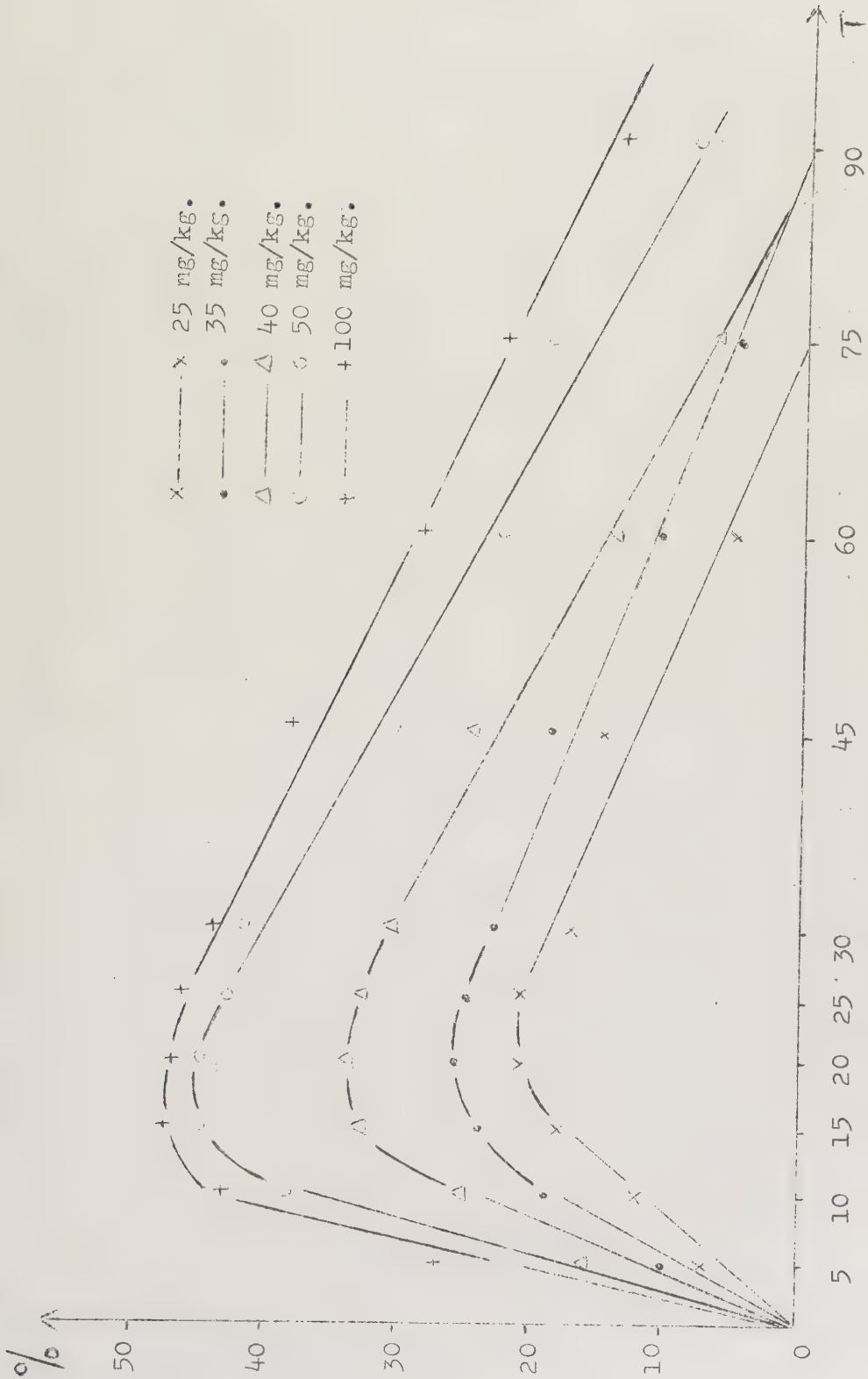


Fig.17.- Antipyrine administrée par voie intra-veineuse.

Courbe action-temps.

Dose d'analgé- sique en mg/kg:	25	35	40	50
Nombre d'animaux:	9	9	9	15
5 min.	6% $\pm$ 5%	9% $\pm$ 6%	14% $\pm$ 8%	23% $\pm$ 6%
10 min.	8% $\pm$ 5%	14% $\pm$ 7%	22% $\pm$ 6%	34% $\pm$ 6%
15 min.	13% $\pm$ 5%	18% $\pm$ 6%	27% $\pm$ 6%	39% $\pm$ 5%
20 min.	17% $\pm$ 4%	25% $\pm$ 5%	30% $\pm$ 5%	45% $\pm$ 5%
25 min.	17% $\pm$ 5%	28% $\pm$ 3%	31% $\pm$ 5%	43% $\pm$ 6%
30 min.	15% $\pm$ 6%	26% $\pm$ 5%	31% $\pm$ 5%	40% $\pm$ 5%
45 min.	11% $\pm$ 7%	21% $\pm$ 6%	25% $\pm$ 5%	32% $\pm$ 5%
60 min.	8% $\pm$ 6%	16% $\pm$ 7%	19% $\pm$ 7%	26% $\pm$ 7%
75 min.	4% $\pm$ 3%	13% $\pm$ 8%	14% $\pm$ 6%	18% $\pm$ 9%
90 min.	0%	7% $\pm$ 6%	9% $\pm$ 7%	12% $\pm$ 6%
105 min.		0%	3%	6% $\pm$ 5%
120 min.			0%	0%
Intensité maximale de l'analgésie :	17 %	28 %	31 %	45 %
Temps correspon- dant à ce maximum:	20-25min.	25min.	25-30min.	20-25min.
Valeur planimé- trique relative:	1,25	2,37	2,92	4,15

Tableau 10 - Amidopyrine administrée par
voie intra-veineuse.

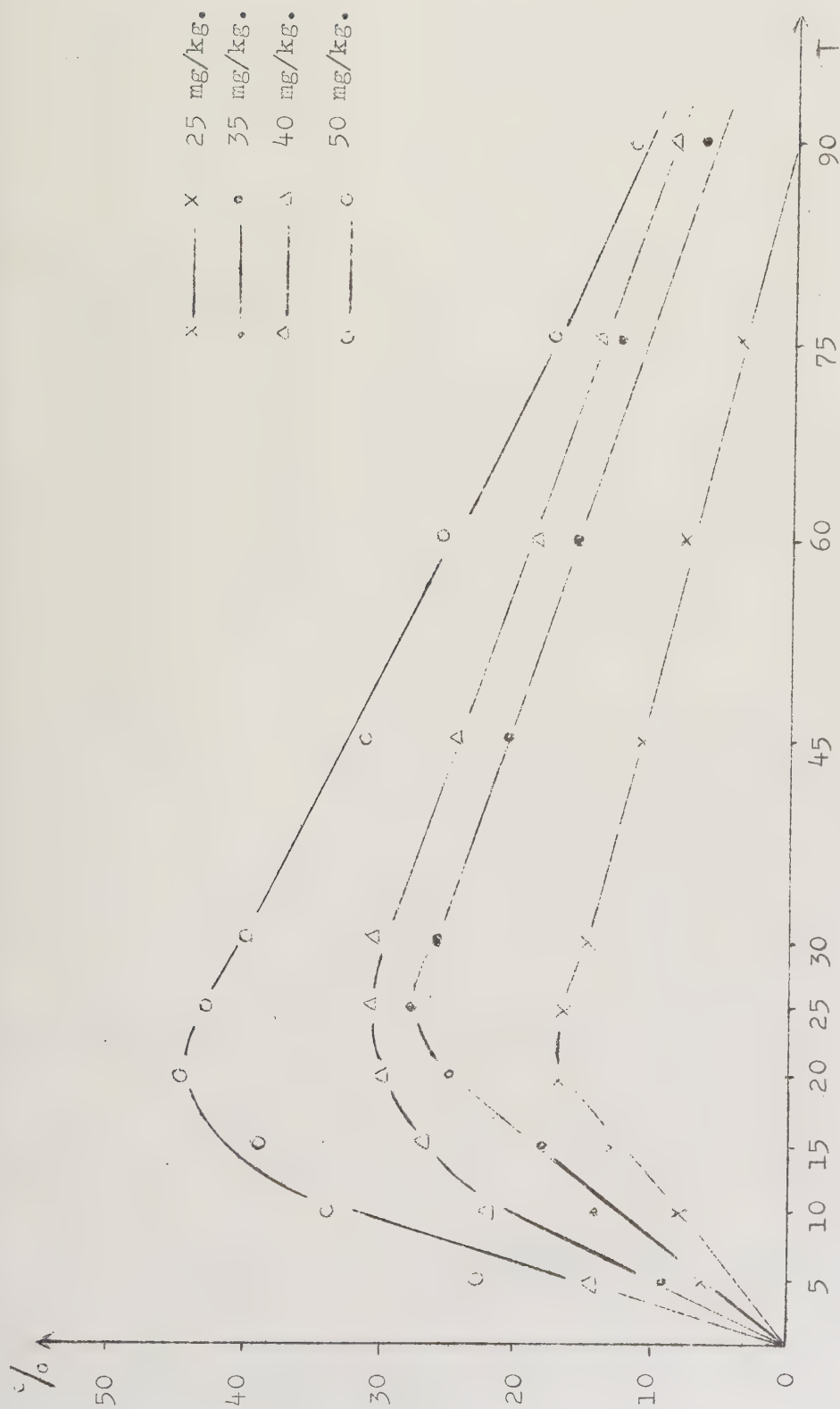


Fig.18.- Amidopyrine administrée par voie intra-veineuse.
Courbe action-temps.

Dose d'analgésique en mg/kg :		25	35	40	50	100
Nombre d'animaux:		11	11	15	43	15
5 min.		4% $\pm$ 3%	5% $\pm$ 4%	9% $\pm$ 6%	18% $\pm$ 8%	26% $\pm$ 8%
10 min.		11% $\pm$ 5%	14% $\pm$ 8%	32% $\pm$ 8%	46% $\pm$ 10%	48% $\pm$ 7%
15 min.		19% $\pm$ 4%	29% $\pm$ 5%	44% $\pm$ 4%	52% $\pm$ 4%	58% $\pm$ 3%
20 min.		23% $\pm$ 5%	31% $\pm$ 3%	40% $\pm$ 3%	49% $\pm$ 6%	55% $\pm$ 5%
25 min.		22% $\pm$ 5%	28% $\pm$ 4%	37% $\pm$ 6%	48% $\pm$ 5%	54% $\pm$ 4%
30 min.		17% $\pm$ 4%	24% $\pm$ 6%	32% $\pm$ 7%	41% $\pm$ 4%	49% $\pm$ 6%
45 min.		6% $\pm$ 5%	11% $\pm$ 7%	18% $\pm$ 7%	30% $\pm$ 6%	42% $\pm$ 4%
60 min.		0%	4 % $\pm$ 3%	7% $\pm$ 4%	19% $\pm$ 8%	33% $\pm$ 3%
75 min.			0 %	0 %	8% $\pm$ 3%	17% $\pm$ 7%
90 min.					0%	14% $\pm$ 6%
105 min.						5% $\pm$ 3%
120 min.						0%
Intensité maximale de l'analgésie:		23 %	31 %	44 %	52 %	58 %
Temps correspondant à ce maximum:		20min.	20min.	15min.	15min.	15min.
Valeur planimétrique relative :		1,06	1,52	2,33	3,57	5,22

Tableau 11 - Phénylbutazone administrée par voie intra-veineuse.

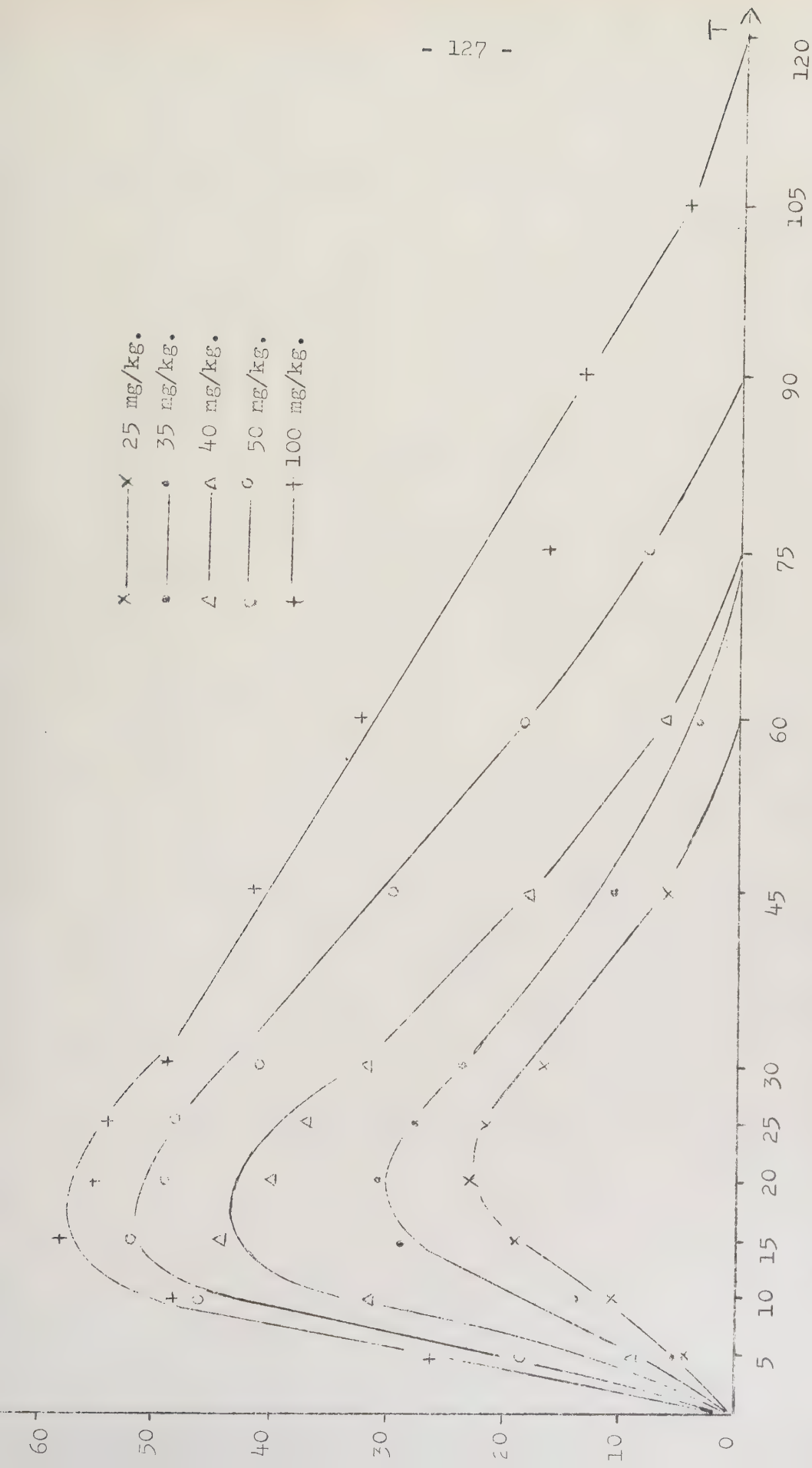


Fig.19.- Phénylbutazone administree par voie intra-veineuse.
Courbe action-temps.

Dose d'analgésique en mg/kg:	0,5	1	2
Nombre d'animaux:	9	15	11
5 min.	10%±7%	24%±8%	45%±9%
10 min.	26%±5%	40%±7%	78%±6%
15 min.	32%±6%	57%±4%	94%±7%
20 min.	30%±6%	56%±5%	93%±7%
25 min.	31%±5%	52%±5%	93%±7%
30 min.	28%±6%	53%±6%	88%±7%
45 min.	22%±5%	42%±6%	81%±8%
60 min.	12%±4%	33%±8%	59%±6%
75 min.	8%±6%	24%±7%	49%±8%
90 min.	0%	7%±6%	36%±10%
105 min.		0%	9%±7%
120 min.			0%
Intensité maximale de l'analgésie :	32 %	57 %	94 %
Temps correspondant à ce maximum	15 min.	15 min.	15 min.
Valeur planimétrique relative :	3,09	5,12	9,26

Tableau 12 - Chlorhydrate de morphine administré par voie intra-veineuse.

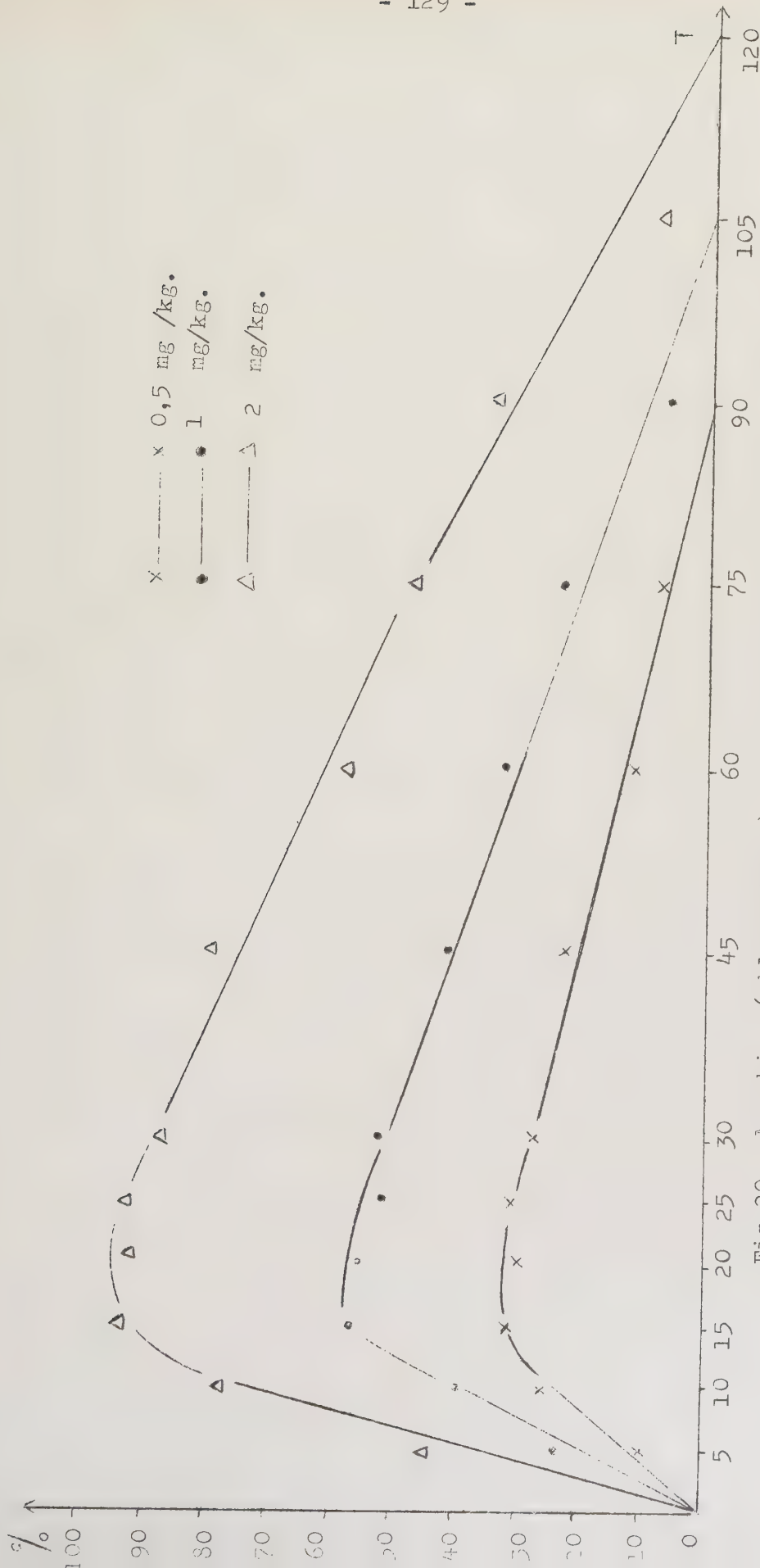


Fig.20.- Morphine (chlorhydrate) administrée par voie intra-veineuse.
Courbe action-temps.

III - ADMINISTRATION DES ANALGESIQUES-ANTIPYRETIQUES PAR VOIE RECTALE.

L'administration des analgésiques-antipyrétiques par voie intra-veineuse a été utilisée par WILHEMI (1949) et DOMENJOZ (1960) pour la phénylbutazone, FLEISCH et coll. (1953) pour l'amidopyrine et l'antipyrine, GORDONOFF (1957) pour l'amidopyrine... Toutefois, cette voie ne permet pas d'étudier l'ensemble des analgésiques-antipyrétiques en raison du faible coefficient de solubilité dans l'eau de la plupart d'entre eux : ces substances sont essayées chez le Lapin par voie orale. Dans ces conditions, ces médicaments agissent lentement et subissent l'action des sucs digestifs : les herbivores, même mis à jeun, sont dans un état digestif qui diffère beaucoup d'un animal à l'autre ... Aussi, nous avons eu recours à la voie rectale, voie d'administration courante en clinique, et présentant l'avantage de provoquer une action plus rapide que la voie orale.

Les suppositoires d'un poids moyen de 1 g renferment 100 ou 200 mg de substance active au sein d'un excipient : le suppane n°36 (préparation à froid par compression). Suivant les substances essayées, nous introduisons un ou deux suppositoires dans le rectum de l'animal d'un poids de $2 \text{ kg} \pm 0,1 \text{ kg}$. Nous maintenons le suppositoire en place durant cinq minutes puis nous mettons une pince au niveau du rectum. Malgré ces précautions, 10 p.100 des essais se sont soldés par des échecs.

Les résultats sont présentés sous forme de courbes et de tableaux analogues à ceux qui ont été donnés pour la voie intra-veineuse. La valeur planimétrique relative est établie en fonction du salicylamide (100 mg/kg par voie rectale), pris comme étalon.

Substance étudiée:	Phénylbutazone		Antipyrine		Salicylamide
Dose d'analgésique(mg/kg)	50	100	50	100	100
Nombre d'animaux :	9	15	9	15	7
15 min.	2%	4% $\pm$ 3%	3%	4,5% $\pm$ 4%	4% $\pm$ 3%
30 min.	8,5% $\pm$ 5%	17% $\pm$ 7%	8,5% $\pm$ 6%	11,5% $\pm$ 7%	12,5% $\pm$ 9%
45 min.	20 % $\pm$ 5%	31% $\pm$ 5%	21 % $\pm$ 6%	25 % $\pm$ 8%	23 % $\pm$ 6%
60 min.	28 % $\pm$ 4%	45% $\pm$ 5%	29,5% $\pm$ 4%	40 % $\pm$ 5%	29 % $\pm$ 6%
75 min.	32,5% $\pm$ 4%	57% $\pm$ 4%	34,5% $\pm$ 5%	52 % $\pm$ 5%	31 % $\pm$ 6%
90 min.	36% $\pm$ 3%	61% $\pm$ 6%	38% $\pm$ 4%	56 % $\pm$ 5%	28 % $\pm$ 4%
120 min.	32,5% $\pm$ 4%	53% $\pm$ 5%	35,5% $\pm$ 4%	47,5% $\pm$ 6%	16 % $\pm$ 5%
150 min.	25% $\pm$ 6%	40% $\pm$ 5%	22% $\pm$ 7%	39,5% $\pm$ 4%	11 % $\pm$ 5%
180 min.	16% $\pm$ 6%	28% $\pm$ 5%	10% $\pm$ 7%	27,5% $\pm$ 7%	7,5% $\pm$ 6%
210 min.	7% $\pm$ 6%	19% $\pm$ 7%	3%	14,5% $\pm$ 6%	0 %
240 min.	0%	15,5% $\pm$ 7%	0%	8% $\pm$ 6%	
270 min.		4% $\pm$ 3%		2,5%	
300 min.		0%		0%	
Intensité maximale de l'analgésie:	36%	61%	38%	56%	31%
Temps correspondant à ce maximum :	90min.	90min.	90min.	90min.	75min.
Valeur planimétrique relative :	1,57	2,74	1,46	2,35	1

Tableau 13 - Phénylbutazone, antipyrine et salicylamide administrés par voie rectale.

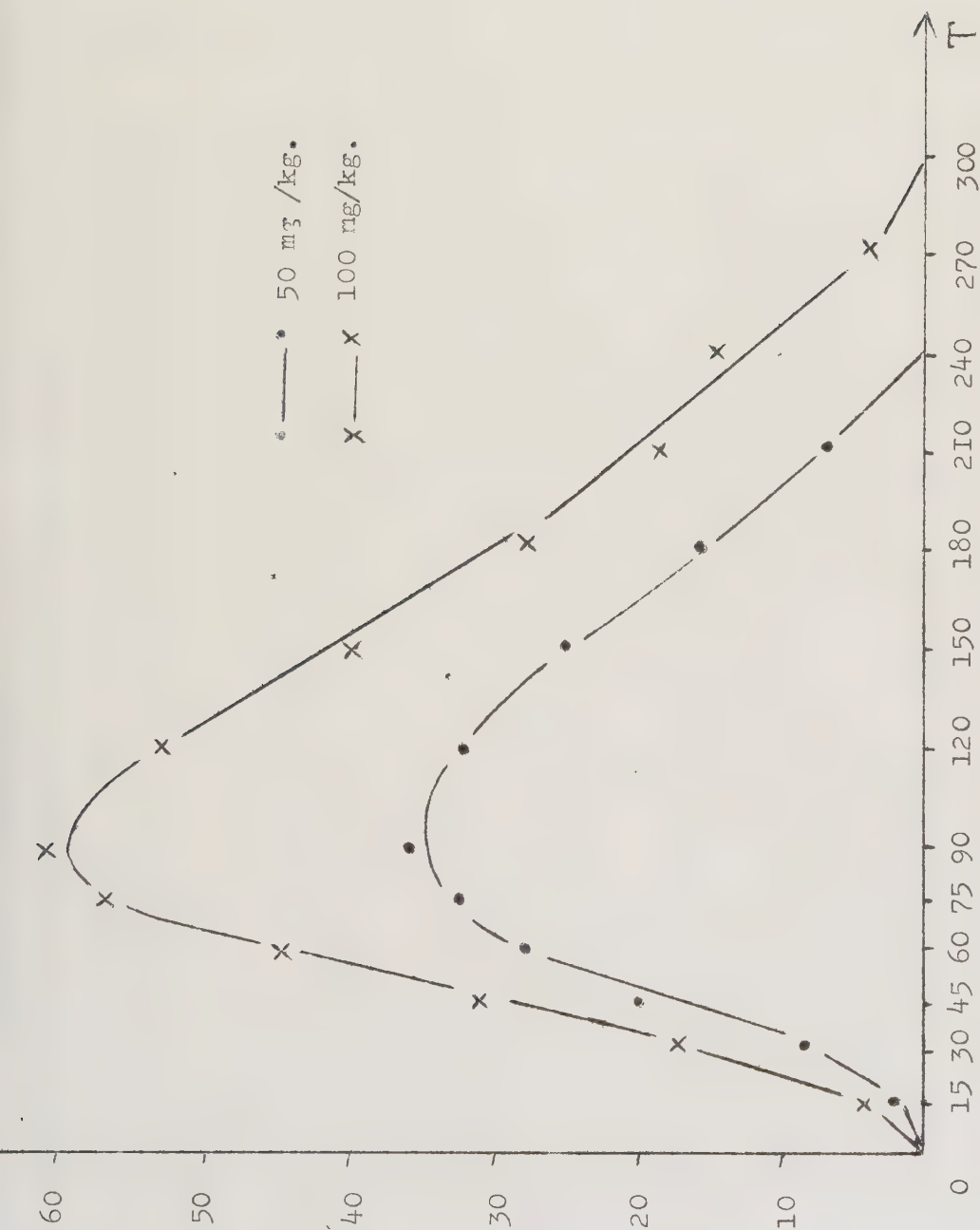


Fig. 22.- Phénylbutazone administrée par voie rectale
Courbe action/temps.

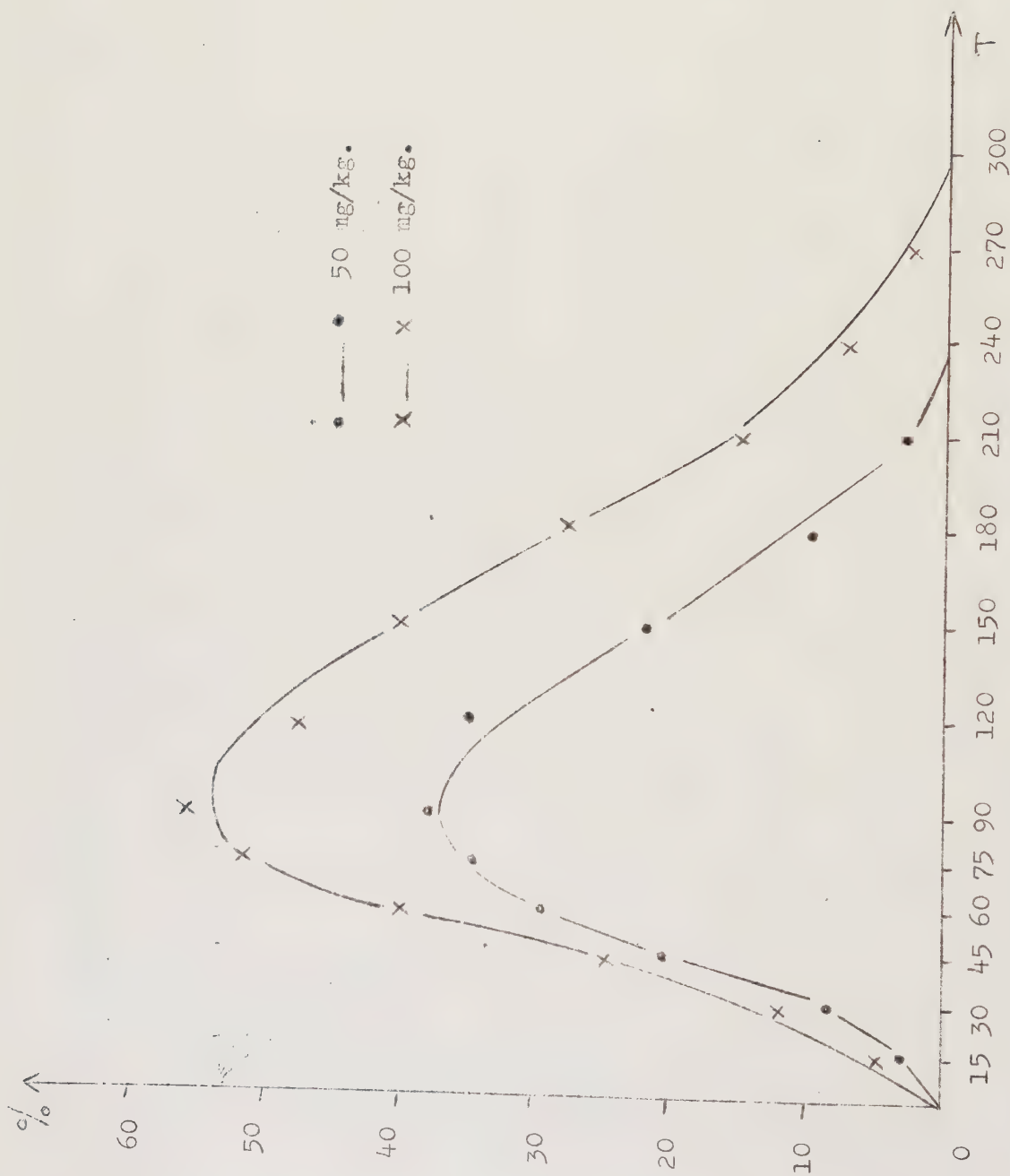


Fig.21.- Antipyrine administrée par voie rectale.
Courbe action/temps.

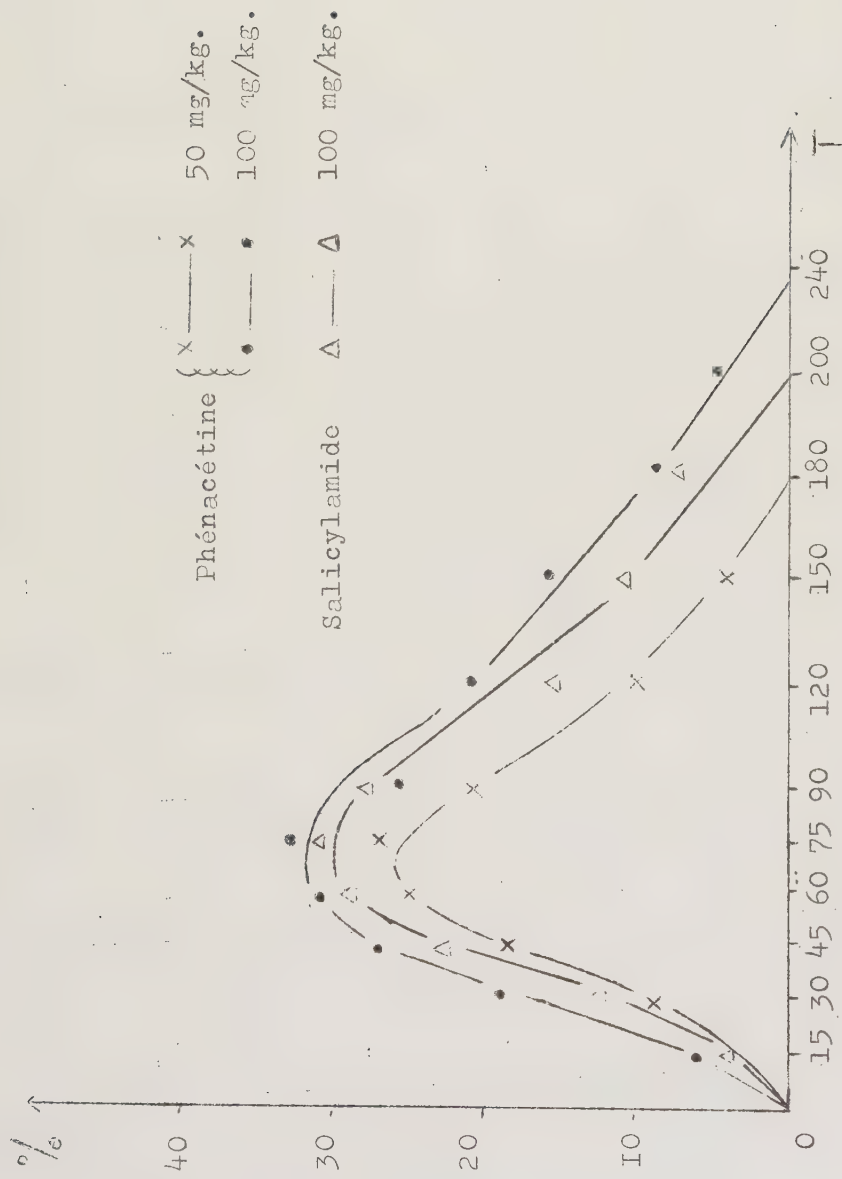


Fig.23.- Phénacétine et salicylamide administrés par voie rectale.
Courbe action/temps.

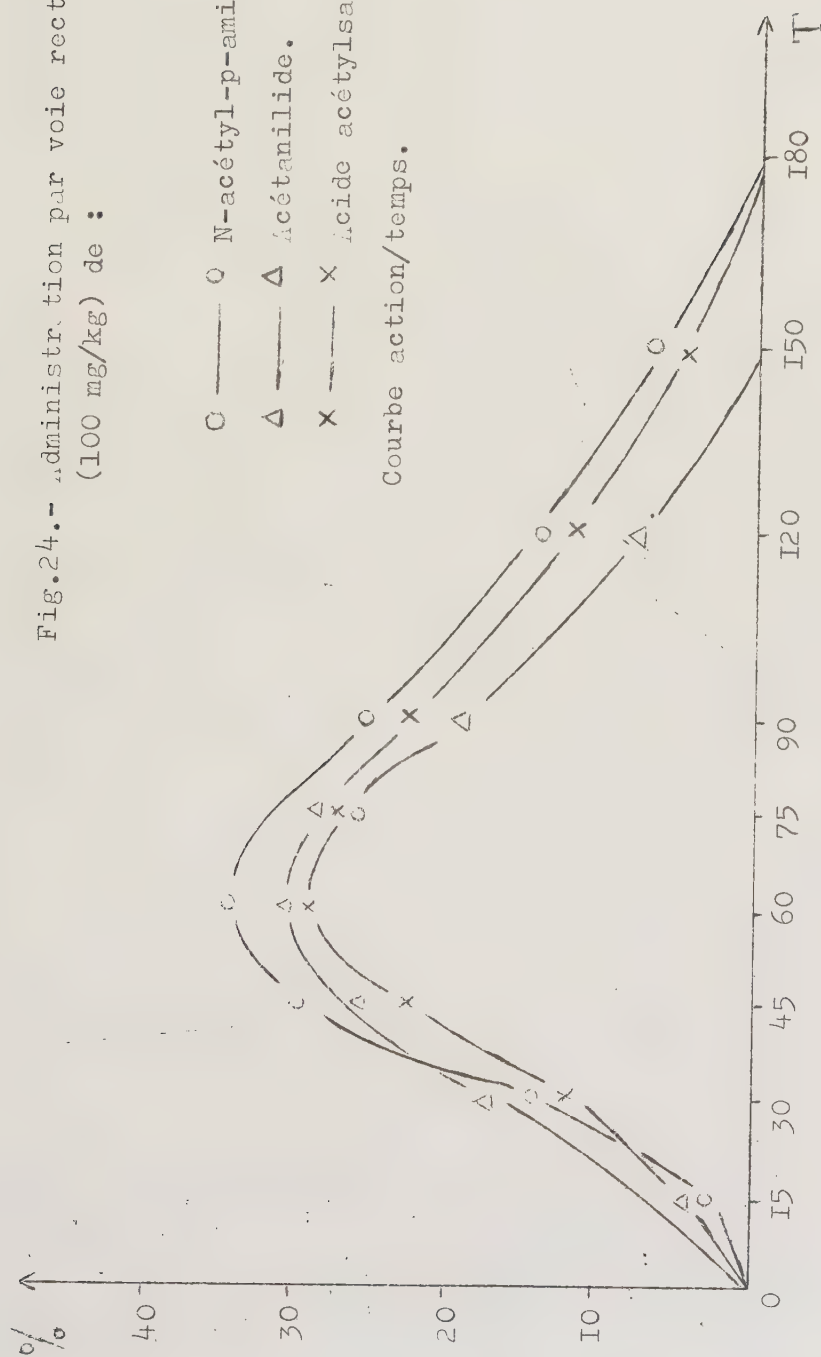
Substance étudiée :	Phénacétine	N-acétyl-p- aminophénol	Acide acétyl- salicylique	Acéta- nilide	
Dose d'anal- gésique (mg/kg)	50	100	100	100	
Nombre d'animaux :	7	9	9	15	
15 min.	-	6% $\pm$ 5%	3%	-	4%
30 min.	9% $\pm$ 4%	19% $\pm$ 5%	14% $\pm$ 6%	12% $\pm$ 5%	17% $\pm$ 3%
45 min.	18,5% $\pm$ 4%	27% $\pm$ 5%	30% $\pm$ 6%	22,5% $\pm$ 4%	26% $\pm$ 6%
60 min.	25 % $\pm$ 5%	31% $\pm$ 4%	35% $\pm$ 5%	30% $\pm$ 5%	31% $\pm$ 4%
75 min.	27% $\pm$ 5%	33% $\pm$ 5%	27% $\pm$ 5%	28% $\pm$ 5%	28% $\pm$ 4%
90 min.	21% $\pm$ 5%	26% $\pm$ 4%	26% $\pm$ 7%	23% $\pm$ 4%	20% $\pm$ 6%
120 min.	10% $\pm$ 7%	21% $\pm$ 6%	14% $\pm$ 4%	12% $\pm$ 6%	8% $\pm$ 3%
150 min.	4% $\pm$ 3%	16% $\pm$ 6%	7% $\pm$ 5%	5% $\pm$ 4%	0%
180 min.	0%	3% $\pm$ 5%	0%	0%	
210 min.		5% $\pm$ 3%			
240 min.		0%			
Intensité ma- ximale de l'analgésie:	27%	33%	35%	30%	31%
Temps corres- pondant à ce maximum :	75min.	75min.	60min.	60min.	60min.
Valeur plani- métrique relative :	0,72	1,30	0,96	0,81	0,77

Tableau 14 - Administration par voie rectale.

Fig.24.- Administration par voie rectale
(100 mg/kg) de :

- — N-acétyl-p-aminophénol.
- △ — Acétanilide.
- × — Acide acétylsalicylique.

Courbe action/temps.



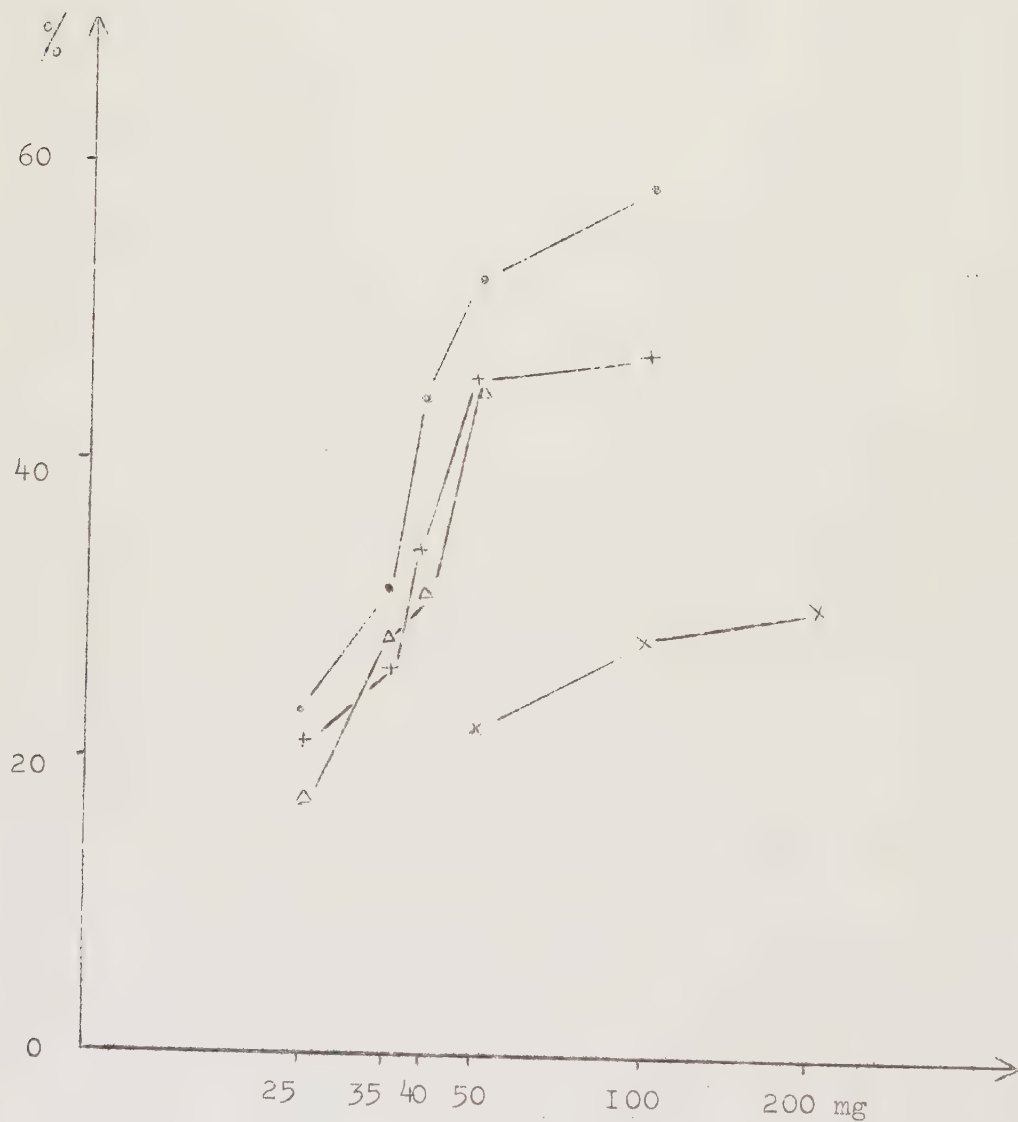


Fig.25.- Pouvoir analgésique de la phénylbutazone —•—, de l'antipyrine —+—, de l'amidopyrine —Δ—, du salicylate de Na —x—. En abscisses: Dose en mg/kg/iv. En ordonnées: Pourcentage d'élévation du voltage liminaire.

IV - INTERPRETATION DES RESULTATS .

Dans ce chapitre, nous comparons les résultats obtenus en fonction de l'intensité maximale de l'analgésie et de la valeur planimétrique de la surface délimitée par le maximum de l'analgésie et le temps.

A - Intensité maximale de l'analgésie .

I°- Courbes action-dose des analgésiques-antipyrétiques administrés par voie intra-veineuse.

Pour chacune des quatre substances essayées, nous portons en abscisses le pourcentage d'analgésie en fonction du logarithme de la dose utilisée (fig.25). Ainsi, nous constatons que le pourcentage d'élévation du voltage liminaire est une fonction linéaire de la dose. De plus, l'épreuve de parallélisme peut s'appliquer à la phénylbutazone, l'amidopyrine et l'antipyrine aux doses de 25 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg et 50 mg/kg. Pour ces trois substances, nous avons calculé la droite de régression :

$$Y = 1,215 x - 8,06 \quad \text{pour la phénylbutazone,}$$

$$Y = 1,100 x - 11 \quad \text{pour l'amidopyrine,}$$

$$Y = 0,984 x - 5,40 \quad \text{pour l'antipyrine.}$$

Sur la vue de ces droites , peut-on affirmer que l'une ou l'autre de ces substances diffère significativement des autres ?... Afin de mieux interpréter ces résultats, nous avons calculé pour chacune de ces droites le coefficient de corrélation r de Bravais-Pearson, d'après la formule :

$$r = \frac{S_{xy} - \frac{T_x T_y}{N}}{\sqrt{\left(S_x^2 - \frac{T_x^2}{N}\right) \times \left(S_y^2 - \frac{T_y^2}{N}\right)}}$$

où x représente la dose et y l'effet correspondant observé.

S_{xy} est donc la somme des produits xy .

T_x est le total des doses x essayées,

T_y le total des effets y observés,

N , le nombre des points du diagramme.

S_x^2 est la somme des carrés des doses x , différent de T_x^2 qui est le carré de la somme des doses x .

S_y^2 est la somme des carrés des effets y , différent de T_y^2 qui est le carré de la somme des effets y .

Nous obtenons les valeurs suivantes de r :

0,975 (80 essais) pour la phénylbutazone,

0,978 (59 essais) pour l'antipyrine,

0,993 (27 essais) pour l'amidopyrine.

Ces valeurs de r , voisines de +1, montrent qu'il y a une corrélation parfaite entre les doses essayées et les effets observés : pour chacun des produits essayés, l'effet croît en fonction de la dose. Mais comme le montre l'épreuve de signification avec transformation de r en Z et utilisation de la table correspondante, il n'y a pas de différence significative entre les trois substances. Nous obtenons le tableau suivant :

	r	Z	$N-3$	$(N-3)Z$	$(N-3)Z^2$
Phénylbutazone	0,975	2,18	77	167,86	365,93
Amidopyrine	0,978	2,25	24	54,00	121,50
Antipyrine	0,993	2,50	56	140,00	350,00
$k = 3$		$S =$	157	$= 361,86$	$= 837,43$

Ce tableau étant dressé, nous calculons un χ^2 qui est à $k - 1$ degrés de liberté (ici, $k = 3$ classes).

$$\chi^2_{k-1} = S (N - 3) Z^2 - \frac{[S (N - 3) Z]^2}{S (N - 3)}$$

ce qui donne :

$$\chi^2_2 = 837,43 - \frac{1361,86^2}{157} = 3,41$$

En se reportant à la table du χ^2 , on voit que cette valeur est inférieure à toutes les valeurs lues dans la table pour 2 degrés de liberté; nos trois corrélations ne diffèrent donc pas de façon significative entre elles. La liaison entre pourcentage d'élévation du seuil et dose ne diffère pas d'intensité d'un médicament à l'autre.

Nous pouvons toutefois combiner ces coefficients de corrélation en un coefficient de corrélation unique, en utilisant la formule :

$$Z = \frac{S (N-3) Z}{S (N-3)}$$

où Z n'est autre que la moyenne des divers Z pondérés par leurs effectifs (moins 3). Il vient:

$$Z = \frac{361,86}{157} = 2,30$$

et en transformant Z en r , nous trouvons la corrélation moyenne :

$$r = .980$$

Conclusion.

L'analgésie provoquée par la phénylbutazone, l'amidopyrine et l'antipyrine, administrées par voie intra-veineuse, est sensiblement la même en se fondant sur le pourcentage d'élévation du voltage liminaire.

D'après le même critère, le salicylate de sodium possède une activité analgésique nettement plus faible.

L'ordre dans lequel se rangent les substances étudiées est le suivant:

Phénylbutazone=Amidopyrine=Antipyrine > Salicylate de sodium.

2°- Courbes action-dose des analgésiques-antipyrétiques administrés par voie rectale.

Le tableau suivant résume l'ensemble de ces résultats à la dose de 100 mg/kg :

Phénylbutazone	: 61 %	Phénacétine	: 33 %
Antipyrine	: 56 %	Acétanilide	: 31 %
N-acétyl-p-aminophénol	: 35 %	Salicylamide	: 31 %
		Aspirine	: 30 %

Ces résultats nous permettent de constater que les dérivés pyrazoliques (phénylbutazone et antipyrine) ont une activité analgésique supérieure aux dérivés salicylés (aspirine et salicylamide) et aux dérivés de l'aniline (acétanilide, phénacétine et N-acétyl-p-aminophénol). L'action analgésique des dérivés salicylés et des dérivés de l'aniline est voisine.

B - Evaluation planimétrique de la puissance analgésique des antipyrétiques-analgésiques.

1°- Voie intra-veineuse.

Le tableau 15 montre les valeurs planimétriques relatives de la phénylbutazone, de l'amidopyrine et de l'antipyrine en fonction du salicylate de sodium (50 mg/kg) pris comme étalon.

Remarquons que la phénylbutazone qui possède la plus forte intensité analgésique, évaluée en pourcentage de l'élévation du voltage liminaire, a une aire d'analgésie inférieure à celles de l'amidopyrine et de l'antipyrine. Ces considérations apparaissaient dans les figures 17, 18, 19.

L'ordre dans lequel nous pouvons classer les substances étudiées est le suivant:

Amidopyrine=Antipyrine > Phénylbutazone > Salicylate de sodium.

2°- Voie rectale.

L'aire d'analgésie que produit 100 mg/kg de salicylamide par voie rectale a été prise comme étalon. Dans ces conditions, les valeurs relatives des divers analgésiques-antipyrétiques sont les suivantes :

Phénylbutazone	50 mg/kg = 1,57	N-acétyl-p-aminophénol	100 mg/kg= 0,96
	100 mg/kg = 2,74	Aspirine	100 mg/kg= 0,81
Antipyrine	50 mg/kg = 1,46		
	100 mg/kg = 2,35		
Phénacétine	50 mg/kg = 0,72	Acétanilide	100 mg/kg= 0,77
	100 mg/kg = 1,30	Salicylamide	100 mg/kg= 1

Dose en mg/kg/iv :	25	35	40	50	100	200
Salicylate de sodium :				1	1,52	2,20
Amidopyrine :	1,25	2,37	2,92	4,15	-	-
Antipyrine :	1,49	2,08	2,74	4,10	4,98	-
Phénylbutazone :	1,06	1,52	2,33	3,57	5,22	-

Tableau 15.- Evaluation planimétrique des analgésiques antipyrétiques en fonction du salicylate de sodium (50 mg/kg/iv) pris comme étalon.

Note - Dans les mêmes conditions, le chlorhydrate de morphine administré par voie intra-veineuse (0,5 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg) donne respectivement les valeurs suivantes : 3,09, 5,12, 9,26.

Nous retrouvons ici encore la distinction sur laquelle nous avons déjà insisté à savoir que les analgésiques-antipyrétiques dérivés de la pyrazolone sont plus actifs que les dérivés de l'aniline et les dérivés salicylés.

C - Note⁽⁺⁾ Evaluation du temps pendant lequel dure l'effet correspondant à une élévation du voltage liminaire de 15 % lorsque l'effet maximum est de 30 %.

A partir de la dose qui produit une élévation maximale du voltage liminaire égale à 30 % (DA 30), dose qui peut être observée au cours de la plupart des essais d'après l'examen de l'ensemble des courbes action/temps, nous avons calculé le temps T pendant lequel la valeur du voltage liminaire se maintenait au-dessus de la valeur 15 % (DA 15). La parallèle à l'axe des abscisses menée à partir de la DA 15 coupe la courbe action/temps en deux points et le segment ainsi formé définit un temps T pendant lequel l'élévation du voltage liminaire dépasse cette valeur de 15 %.

Dans le cas où nous ne disposons pas effectivement de la courbe expérimentale associée à l'effet 30 %, nous calculons ce temps T par interpolation linéaire, à partir des deux courbes les plus proches de l'effet 30 % (fig.26). Nous appliquons la formule :

$$T \text{ (DA 15)} = T_a + (30-a) \frac{T_b - T_a}{b - a}$$

où T_a représente le temps correspondant à la moitié de l'effet immédiatement inférieur à une élévation du voltage liminaire de 30 %,

T_b , le temps correspondant à la moitié de l'effet immédiatement supérieur à une élévation du voltage liminaire de 30 %

a est l'effet maximum voisin mais inférieur à 30 %,

b est l'effet maximum voisin mais supérieur à 30 %.

(+) Nous remercions vivement Monsieur le Professeur GUY qui nous a suggéré cette interprétation mathématique des résultats.

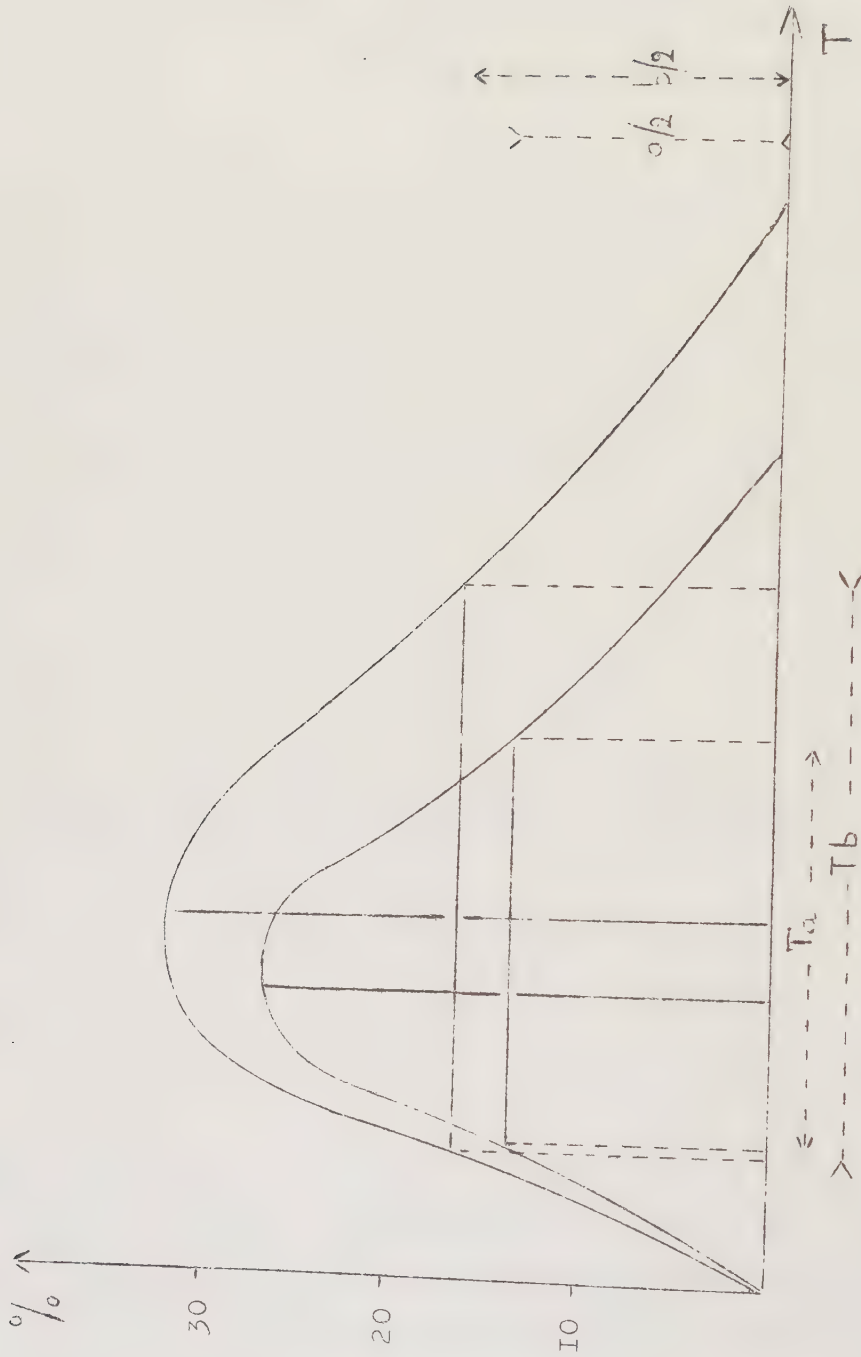


Fig. 26. - Calcul de T lorsque la courbe expérimentale associée à l'effet 30 % n'est pas directement obtenue.

Notons que ce mode d'expression des résultats, simple et rapide, traduit la durée pendant laquelle la valeur du voltage liminaire se maintient au-dessus de la valeur 15 %, par rapport à un effet maximum de 30 %. Dans une certaine mesure, ce calcul vient confirmer les résultats obtenus par planimétrie des courbes action/temps.

Pour les diverses substances essayées, les temps T (DA 15) sont les suivants :

50 min. avec le chlorhydrate de morphine (0,5 mg/kg/iv.)

61 min. avec l'amidopyrine (35-40 mg/kg/iv.)

28 min. avec la phénylbutazone (35 mg/kg/iv.)

47 min. avec l'antipyrine (35-40 mg/kg/iv.)

44 min. avec le salicylate de sodium (200 mg/kg/iv.)

et par voie rectale :

78 min. avec l'aspirine (100 mg/kg)

72 min. avec l'acétanilide (100 mg/kg)

86 min. avec le N-acétyl-p-aminophénol (100 mg/kg)

91 min. avec le salicylamide (100 mg/kg)

97 min. avec la phénacétine (50-100 mg/kg)

112 min. avec la phénylbutazone (50 mg/kg)

108 min. avec l'antipyrine (50 mg/kg)

Remarquons que la phénylbutazone, par voie intra-veineuse, possède une DA 15 assez limitée dans le temps. Par voie rectale, son activité est comparable à celle de l'antipyrine.

L'ensemble de ces résultats est à peu près identique à ceux qui ont été obtenus par planimétrie ; ce mode d'expression des résultats méritait toutefois d'être signalé en raison de sa facilité d'obtention et d'interprétation.

CONCLUSIONS

-:-

Notre travail a pour objet principal l'étude systématique de la stimulation électrique de la pulpe dentaire du Lapin. Après avoir décrit la technique employée et précisé les conditions expérimentales qui s'imposent, nous nous sommes attaché essentiellement à l'étude des paramètres électriques du stimulus appliqué. Le courant rectangulaire monophasique, de plus en plus utilisé dans les laboratoires, est le plus efficace pour une telle épreuve. Dans ces conditions, le temps de stimulation T, la fréquence F et la durée de l'impulsion d sont autant de facteurs à prendre en considération. L'étude des variations de ces trois paramètres a montré que les conditions optimales d'application de cette épreuve sont remplies lorsque l'on a recours aux valeurs suivantes :

$$T = 1s., F = 25-50 \text{ c/s. et } d = 10 \text{ ms.}$$

La réponse de l'animal prise comme seuil de réaction - mâchonnement suivi de léchage, rongement et pourlèchement - s'obtient pour une valeur voisine de 3,8 volts. Cette réponse, parfaitement définie, est facilement décelable et reproductible.

Physiologiquement et pharmacologiquement, cette méthode apporte une certaine sécurité dans la mesure où la réaction observée sur l'animal (mâchonnement) et consécutive à la stimulation électrique des incisives antéro-supérieures, correspond réellement à une sensation douloureuse : il n'existe malheureusement aucune preuve expérimentale permettant d'aboutir à une telle conclusion chez l'animal. Mais par analogie avec ce que

ressent l'Homme soumis à cette épreuve - les "vitalomètres" sont encore très utilisés en art dentaire pour explorer la sensibilité de la pulpe - nous pensons que la réponse de mâchonnement de l'animal caractérise bien un symptôme algique. L'excitation qui produit le frémissement du labre, que certains désignent du nom de syndrome Z, ne serait qu'un simple réflexe, degré primitif de l'effet moteur déclenché par le stimulus dentaire. Cette dernière réponse est peu influencée par les analgésiques.

Nous avons pu nous rendre compte de la sensibilité de la méthode en l'appliquant à l'étude des analgésiques antipyrétiques, composés qui se montrent peu actifs par rapport aux analgésiques du type de la morphine. Nous avons pu apprécier ainsi le pouvoir analgésique de faibles doses de ces substances, doses qui s'étaient montrées inefficaces lors de l'application des techniques d'utilisation courante.

Dans ces conditions, nous avons pu ranger dans l'ordre suivant les substances étudiées en tenant compte de leur activité analgésique :

1°- Dérivés de la pyrazolone : amidopyrine, antipyrine et phénylbutazone d'effets voisin et bien marqué.

2°- Dérivés de l'aniline (acétanilide, phénacétine et N-acétyl-p-aminophénol) et dérivés salicylés (aspirine, salicylate de sodium et salicylamide) d'effet comparable mais toujours inférieur à celui des dérivés pyrazoliques.

L'étude expérimentale à laquelle nous nous sommes livré dans le domaine des analgésiques antipyrétiques ne prétend pas être complète. La recherche de l'activité de mélanges renfermant ces substances associées entre elles ou avec des composés appartenant à d'autres groupes pharmacologiques comme la codéi-

ne, les hypnotiques, etc... mériterait sans doute d'être examinée mais il nous semble que la méthode dont nous avons précisé en détail les conditions d'application apporte quelque progrès dans l'étude de médicaments utilisés de manière courante dans le soulagement de la douleur.

-:-

BIBLIOGRAPHIE

-:-

Les noms des périodiques cités ont été abrégés selon :

World List of Scientific Periodicals published in the years 1900-1950. Butterworths Scientific Publications, London, 1952.

ALAJOUANINE T. et coll. (1957).- La douleur et les douleurs, Masson et Cie, Paris.

ALMEIDA (Miguel Ozorio de) (1931).- Nouvelles recherches sur la théorie de l'excitation électrique.
Ann. Physiol. Physicochim. biol., 7, 109-123.

AMOUR F.E. d', SMITH D.L. (1941).- A method for determining loss of pain sensation. J. Pharmacol., 72, 74-79.

ANDERSON D.J., CURWEN M.P., HOWARD L.V. (1958).- The sensivity of human dentine. J. dent. Res., 37, 669-677.

ANDREWS H.L., WORKMAN W. (1941).- Pain threshold measurements in Dog. J. Pharmacol., 73, 99-103.

ANTHONY J. (1957).- Anatomie dentaire comparée.
Cl. Hermant Ed., Paris.

ARMSTRONG D., JEPSON J.B., KEELE C.A., STEWART J.W. (1957).- Pain producing substance in human inflammatory exudates and plasma. J. Physiol. (Lond.), 135, 350-370.

ARWILL T. (1958).- Innervation of the teeth. Publ. Umea Res. Libr., 2, n°3.

AVERY J.K., RAPP R. (1959).- An investigation of the mechanism of neural impulse transmission in human teeth.
Oral Surg., 12, 190-198.

BADT G. (1935).- Beitrag zur pharmacodynamischen Prüfung der Analgetica. Dissertation, Berne.

- BAUDOUIN A. (1951).- Physiologie et pathologie générale de la douleur. Actualités pharmacol., 3e série, 183-197. Masson et Cie, Paris.
- BAZETT H.C., ALPERS B.J., HERB W.A. (1933).- Hypothalamus and temperature control. Arch. Neurol. Psychiat. (Lond.), 30, 728-743.
- BEECHER H.K. (1957).- The measurement of pain. Pharmacol. Rev. 9, 59-209.
- BEECHER H.K. (1959a).- Measurement of subjective responses. Oxford University Press, New-York.
- BEECHER H.K. (1959b).- Relation of drugs to reaction components in subjective responses. Dans Psychopharmacology, H.H. Pennes Co, New-York.
- BEECHER H.K. (1961).- Contribution de la pathologie et de l'expérimentation à l'étude des réponses subjectives particulièrement en ce qui concerne la douleur. Actualités neurophysiol., 3e série, 175-185. Masson et Cie, Paris.
- BELL T. (1835).- Works of J. Hunter, édité par Palmer (Londres), p.50 et suiv.
- BEN-BASSAT J., PERETZ E., SULMAN F.G. (1959).- Analgesimetry and ranking of analgesic drugs by the receptacle method. Arch. int. Pharmacodyn., 122, 434-448.
- BEREZIN V.I. (1916).- Actions of poisons on the vessels of brain. J. Amer. med. Ass., 67, 844-856.
- BERKELBACH van der SPRENKEL H.M. (1934).- Treten periodontale Nervenfasern in das Dentin uber ? Z. mikr.-anat. Forsch., 36, 509-524.
- BERKELBACH van der SPRENKEL H.M. (1935).- Zur Neurologie des Zahnes. Z. mikr.-anat. Forsch., 38, 1-86.
- BERKELBACH van der SPRENKEL H.M. (1936).- Microscopical investigation of the innervation of the tooth and its surroundings. J. Anat. (Lond.), 70, 233-241.

- BERNICK S. (1948).- Innervation of the human teeth. Anat. Rec., 101, 81-108.
- BERNICK S. (1957).- Innervation of teeth and periodontium after enzymatic removal of collagenous elements. Oral Surg., 10, 323-332.
- BJORN G.H. (1946).- Electrisk Retning av Tander och dess Tillämpning inom Tandläkarkonsten. Svensk tandläk. Tidskr., 39, 625-635.
- BJORN G.H. (1947).- Determination of the anesthetic effect by establishing the threshold value to electrical stimuli. Svensk tandläk. Tidskr., 40, 771-796.
- BJORN G.H., HULDT S. (1947).- The efficiency of Xylocaine as a dental terminal anesthetic compared to that of Procaine. Svensk tandläk. Tidskr., 40, 831-840.
- BOCK O. (1960).- Über die Innervation des Dentines. Dtsch. zahnärztl. Z., 15, 838-848 et 889-897.
- BOREUS L.O., SANDBERG F. (1953).- A comparison of some pharmacological effects of Acetophenetidin and N-acetyl-p-aminophenol. Acta physiol.scand. 28, 261-265.
- BOREUS L.O., SANDBERG F. (1955).- A comparative study of different algometric methods in animals and Man. Acta pharmacol. toxicol. II, 198-214.
- BORST W.R., CHRISTIAN J.E., MIYA T.S. (1956).- Determination of the excretion and the tissue distribution of carboxyl carbon in the Rat after administration of C14-carboxyl Acetylsalicylic Acid. J. Amer. pharm. Ass. (Scientific Ed.), 45, 511-513.
- BOUSQUET W.F., CHRISTIAN F.E. (1960).- The metabolism and central nervous system distribution of Salicylamide carbonyl C14 in the Rat. J. Amer. pharm. Ass. (Scientific Ed.), 49, 389-393.
- BRANNSTROM M. (1960a). - Dentinal and pulpal response I. Application of reduced pressure to exposed dentine. Acta odont. scand., 18, 1-15.
- BRANNSTROM M. (1960b).- Dentinal and pulpal response II. Application of an air stream to exposed dentine. Acta odont.scand. 18, 17-28.

- BRANNSTROM M. (1960c).- Dentinal and pulpal response III.
Application of an air stream to exposed dentine.
Acta odont. scand., 18, 235-252.
- BRANNSTROM M. (1961).- Dentinal and pulpal response V.
Application of pressure to exposed dentin.
J. dent. Res., 40, 960-970.
- BRANNSTROM M. (1962a).- The elicitation of pain in human dentine
pulp by chemical stimuli. Arch. oral Biol., 7, 59-62
- BRANNSTROM M. (1962b).- Observations on exposed dentine and the
corresponding pulp tissue.
Odont. Rev., 13, 235-245.
- BRASHEAR A.D. (1936).- The innervation of the teeth. J. comp.
Neurol., 64, 169-185.
- BRASHEAR A.D. (1937).- The controversy concerning the innerva-
tion of the teeth. J. dent. Res., 16, 5-17.
- BRODIE B.B., HOGBEN C.A. (1957).- Some physico-chemical factors
in drug action.
J. Pharm. (Lond.), 2, 345-380.
- BROOKHART J.M., LIVINGSTON W.K., HAUGEN F.P. (1953).-
Functional characteristics of afferent fibers from tooth
pulp of Cat. J. Neurophysiol., 16, 634-642.
- BRYER L.W. (1957).- An experimental evaluation of the physiolo-
gy of tooth eruption.
Int. dent. J. (Lond.), 7, 432-478.
- BUITENDJIK F.K. (1951).- De la douleur, P.U.F.
- BUITENDJIK F.J. (1961).- Pain, Hutchinson of London.
- BURRILL D.Y. (1962).- Pulp testing by determination of fusion
frequency. J. dent. Res., 41, 437-445.
- CAHEN R.L., EPSTEIN H.J., KREMENTZ C.S. (1948).- Evaluation of
the analgesic action of Methadon isomers and other anal-
gesics by a new screening method. J. Pharmacol., 94,
328-337.
- CANNON W.B., CARRASCO-FORMIGUERA R. (1922).- Conditions of acti-
vity in endocrine glands. XI. Further evidence for reflex
and asphyxial secretion of Adrenaline.
Amer. J. Physiol., 61, 215-227.

- CANNON W.B., LINTON J.R., LINTON R.R. (1924).- Conditions of activity in endocrine glands. XIV. The effects of muscle-metabolites on adrenal secretion.
Amer. J. Physiol., 71, 153-162.
- CANNON W.B. (1929).- Bodily changes in pain, hunger, fear, rage. IId Edition, The Macmillan Company, New-York.
- CARDOT H., LAUGIER H. (1922).- Le réflexe linguo-maxillaire.
C.R. Soc. Biol. (Paris), 86, 529.
- CARRON M., TABART J., JULLIEN M. (1952).- Etude des propriétés analgésiques de quelques dérivés de substitution de la salicylamide. Thérapie, 7, 27-36.
- CATTEL M. (1943).- The action and use of analgesics.
Proc. Ass. Res. nerv. Dis., 23, 365-372.
- CAUJOLLE F., MEYNIER D., CROS J. (1960).- Etude pharmacologique sur le carquéjol et ses dérivés. Thérapie, 15, 931-939.
- CAUSA P., de NATALE G. (1961).- Valutazione controllata del test al fenilchinone. Farmaco, Ed. Pr., 16, 232-239.
- CHAUCHARD P. (1947).- La douleur. Que sais-je ? P.U.F.
- CHEYMOL J., GAY Y., DUTEIL J. (1959a). Des différents tests proposés pour l'étude d'un analgésique.
Thérapie, 14, 210-231.
- CHEYMOL J., MONTAGNE R., PAEILE C., DALION J., DUTEIL J. (1959b).- Contribution au test de la stimulation électrique de la dent du Lapin pour l'étude expérimentale des analgésiques. Thérapie, 14, 350-360.
- CHIN J.E., DOMINO E.F. (1961).- Effects of Morphine on brain potentials evoked by stimulation of the tooth pulp of the Dog. J. Pharmacol., 132, 74-86.
- COLLIER H.O.J., CHESHER G.B. (1956).- Antipyretic and analgesic properties of two Hydroxyisophtalic Acids.
Brit. J. Pharmacol., II, 20-26.
- COLLIER H.O.J., HOLGATE J.A., SCHACHTER M., SHORLEY P.G. (1959).- An apparent bronchoconstrictor action of Bradykinin and its suppression by some anti-inflammatory agents.
J. Physiol. (Lond.), 149, 54P-55P.

- COLLIER H.O.J., HOLGATE J.A., SCHACHTER M., SHORLEY P.G. (1960a)
The bronchoconstrictor action of Bradykinin in the Guinea-
Pig. *Brit. J. Pharmacol.*, 15, 290-297.
- COLLIER H.O.J., SHORLEY P.G. (1960b).- Analgesic antipyretic
drugs as antagonists of Bradykinin. *Brit. J. Pharmacol.*
15, 601-610.
- CONSTANT T.E. (1900).- The eruption of the teeth. IIIe Congrès
Dentaire International, Paris.
- COSTE F., BOUREL M., DELBARRE F., WEISSENBAACH R. (1953).-
Comment agit le salicylate de sodium ?
Pr. méd. 61, 979-982.
- CUNNINGHAM D.J., BENSON W.M., HARDY J.D. (1957).- Modification
of the thermal radiation method for assessing antinoci-
ceptive in the Rat. *J. appl. Physiol.*, II, 459-464.
- DAVIES O.L., RAVENTOS J., WALPOLE A.L. (1946).- A method for
the evaluation of analgesic activity using Rats.
Brit. J. Pharmacol., I, 255-264.
- DAVISON C., GUY J.L., LEVITT M., SMITH P.K. (1961).- The distri-
bution of certain nonnarcotic analgetic agents in the CNS
of several species. *J. Pharmacol.* 134, 176-183.
- DOMENJOZ R. (1952).- Some pharmacological aspect of Phenylbutazo-
ne, a new antirheumatical. *Intern. Rec. med.gen. pract.*
Clin. 165, 167-172.
- DOMENJOZ R. (1953).- Pharmacological evaluation of anti-inflamma-
tory agents, a contribution to the pharmacology of Phenyl-
butazone (Butazolidine).
Ann. Univ. Saraviensis (Med.), 4, 317-344.
- DOMENJOZ R. (1960).- Pharmacology of Phenylbutazone analogues.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 86, 263-291.
- DONALD (Mac)A.D. (1954).- Le soulagement de la douleur.
Ann. pharm. franç., 12, 663-671.
- DUCHENE-MARULLAZ P., VACHER J. (1962).- La salicylamide :
action analgésique. *Thérapie*, 17, 439-444.
- DUCHENE-MARULLAZ P., VACHER J., BEAU G. (1962).- Comparaison en-
tre les propriétés pharmacodynamiques de l'aspirine et
celles du salicylamide.
Path.-Biol., 10, 767-776.

- DUVAL M. (1833).- Note sur la sensibilité des substances dures des dents. Mém. Acad. Méd. (Paris), 2, 197-205.
- EAGLE E., CARLSON A. (1950). - Toxicity, antipyretic and analgesic action studies on 39 compounds including Aspirin, Phenacetin and 27 derivatives of Carbazole and Tetrahydrocarbazole. J. Pharmacol., 99, 450-457.
- ECKHARDT E., CHEPLOVITZ F., LIPO M., GOVIER W.M. (1958).- Etiology of chemically induced writhing in Mouse and Rat. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.), 98, 186-189.
- EICHLER O., HERTLE F., STAIB I. (1957).- Die Analgetische Wirkung von Gelsemin, Aconitin, Phenacetin und Salicylamid. Arzn. Forsch., 7, 349-355.
- ELLIOTT H.W., CHANG F.N., ABDON I.A., ANDERSON H.H. (1949).- The distribution of radioactivity in Rats administration of C14-labeled Methadone. J. Pharmacol., 95, 494-501.
- ERAUSQUIN J. (1944).- El incisivo inferior de la Rata. Rev. odont. (B.Aires), 32, 158-168.
- ERCOLI N., LEWIS M.N. (1945).- Analgesia. I: The time-action curves of Morphine, Codein, Dilaudid and Demerol by various methods of administration. II : Analgesic activity of Acetylsalicylic Acid and Aminopyrine. J. Pharmacol., 84, 301-317.
- FIASCORANO J.E., SHERMANN H., GRUNDFEST H.P. (1957).- Determination of clinical dental local anesthesia by electrical stimulation and digital plethysmography. J.Amer. dent. Ass. 54, 33-43.
- FISH E.W. (1933).- An investigation of enamel, dentine, and the dental pulp. John Bale, Sons & Danielsson, Ltd, London.
- FISH E.W., HARRIS L.J. (1934).- The effects of vitamin C deficiency on tooth structure in Guinea-Pigs. Phil.Trans. (Lond.B), 223, 489-510.
- FLEISCH A., DOLIVO M. (1953).- Auswertung der Analgetica in Tieversuch. Helv. physiol.acta, II, 305-322.
- FLEURY C.F. (1960).- Pharmacodynamie critique et expérimentale de la morphine. Arch. Sci. (Genève), 13, 261-309.
- FOURNEAU E. (1938).- Pouvoir analgésique et constitution chimique. Chim. et Industr., 39, 1043-1057.

- FREUND H. (1936).- Zur Pharmakologie der Schmerzstillung.
Arch. exp. Path. Pharmac., 180, 209-223.
- FRIEDMAN A.P. (1960) - Evaluation of nonnarcotic chemical agents.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 86, 216-225.
- FROMMEL E., GOLD P., MELKONIAN D., RADOUCO C., DELMONTE J.,
VALETTE F., de QUAY M.B. (1953).- Le N-acétylparaaminophénol.
Praxis, 42, 968-972.
- FROMMEL E., FLEURY C. (1958).- De la confrontation de quatre
méthodes en analgésimétrie. Helv. physiol. acta, 16,
163-170.
- GIBSON R.D., MIYA T.S., EDWARD L.D. (1955).- A biological method
for the evaluation of the nonnarcotic analgesics.
J. Amer. pharm. Ass., 44, 605-607.
- GILFOIL T.M., KLAVINS I. (1962).- Some observations on the re-
lationship between edema and hyperesthesia of experimental
inflammation in the Rat. Fed. Proc., 21, 178.
- GIONO H., CHEVILLARD L. (1953).- Mesure indirecte de la pression
artérielle chez les petits animaux.
J. Physiol. (Paris), 45, 120-124.
- GLOVER W.E., MARSHALL R.J., WHELAN R.F. (1957).- The antagonism
of the vascular effects of Serotonine by BOL 148 and
Sodium Salicylate in the human subject.
Brit.J. Pharmacol. 12, 498-503.
- GOETZL F.R., BURRIL D.Y., IVY A.C. (1943).- A critical analysis
of algesimetric methods with suggestion for a useful
procedure. Quart. Bull. Northw. Univ. med. Sch., 17,
280-309.
- GOETZL F.R. (1946).- The experimental evidence for analgesic pro-
perties of antipyretic drugs. Permanente Fdn med. Bull.,
4, 64-83.
- GOETZL F.R., BIEN C.W., GO LU (1951).- Changes in blood pressure
in response to presumably painful stimuli.
J. appl. Physiol., 4, 161-170.
- GOLDBERG M.A., BARLOW C.F., ROTH L.J. (1961).- The effects of
Carbon Dioxide on the entry and accumulation of drugs in
the central nervous system. J. Pharmacol., 131, 308-318.

- GORDONOFF T. (1957).- Analgesia and the autonomic nervous system. *Acta neuroveg.*, 16, 384-389.
- GORDONOFF T. (1962).- Pain and the inhibition of Cholinesterase. *Farmaco, Ed. Sc.*, 17, 364-373.
- GRIFFIE R., BRUNEL A. (1958).- Stimulation électronique de la dent et du périodonte. *J. Physiol. (Paris)*, 50, 301-305.
- HAAS H., HOHAGEN E., KOLLMANNSPERGER G. (1953).- Vergleichende Untersuchungen mit Analgeticis. *Arzn. Forsch.*, 3, 238.
- HALLGOOD J.S. (1950).- Sensitization of sensory receptors in the frog's skin. *J. Physiol. (Lond.)*, III, 195-203.
- HAFFNER F. (1929).- Experimentelle Prüfung Schmerzstillender Mittel. *Dtsch. med. Wschr.*, 55, 731-733.
- HAMBERG U., ROCHA E SILVA M. (1957).- Release of Bradykinin as related to the esterase activity of Trypsin and the venom of Bothrops Jararaca. *Experientia*, 13, 489-490.
- HARRIS S.C., BRANDELL N.E. (1950).- The tooth pulp as an algessimetry site. *J. dent. Res.*, 29, 68-72.
- HARRIS S.C., BLOCKUS L.E. (1952).- The reliability and validity of tooth pulp algessimetry. *J. Pharmacol.*, 104, 135-148.
- HART R.E. (1946).- The analgesic potency and acute toxicity of Salicylamide and certain of its derivatives as compared with established antipyretic-analgetic drugs. *Fed. Proc.*, 5, 182-188.
- HART R.E. (1947).- The toxicity and analgetic potency of Salicylamide and certain of its derivative as compared with established analgetic-antipyretic drugs. *J. Pharmacol.*, 89, 205-209.
- HAUGEN F.P., MELZACK R.P. (1957).- The effects of Nitrous Oxide on responses evoked in the brain stem by tooth stimulation. *Anesthesiology*, 18, 183-195.
- HAZARD R. (1957).- Pharmacodynamie des analgésiques. Dans "La Douleur et les douleurs", Masson et Cie Ed., Paris.
- HEAD H. (1920).- Studies in neurology. Hodder & Stoughton, London.
- HEINROTH H. (1926).- Über die Wirkung verschiedener Arzneimittel auf die Schmerzenpfindlichkeit der Zahnpulpa. *Arch. exp. Path. Pharmac.* 116, 245-260.

- HENAEGE-OGILVIE R. (1950).- Pain and its problems. The Practitioner, London.
- HENDERSHOT L.C., FORSAITH J. (1959).- Antagonism of the frequency of Phenylquinone-induced writhing in the Mouse by weak analgesics and nonanalgesics. J.Pharmacol., 125, 237-240.
- HENSEL H., MANN G. (1956).- Pain in human teeth caused by temperature variations and heat conduction. Stoma, 9, 76-85.
- HERTLE F., SCHAUNE O., STAIBE I. (1957).- Zür methodik der prüfung der Analgesie am Kaninchen. Arzn. Forsch., 7, 311-314.
- HESSE E. (1930a).- Zur Biologischen Wertbestimmung der Analgetika und ihrer Kombinationen. I. Mitteilung. Arch.exp. Path. Pharmak., 158, 233-246.
- HESSE E., ROESLER G., BUHLER F. (1930b).- Zur Biologischen Wertbestimmung der Analgetika und ihrer Kombinationen. Arch. exp. Path. Pharmak. 158, 246-253.
- HESSE E., REICHELT H. (1933).- Zur Wertbestimmung der Analgetika und ihrer Kombinationen. Arch. exp. Path. Pharmak., 169, 453-458.
- HILDEBRANDT F. (1934).- Die Prüfung der Analgetica und Tierexperiment Mittels einer neuen Methode. Arch. exp. Path. Pharmak., 174, 405-415.
- HILL H.E., FLANARY H.G., KORNETSKY C.H., WIKLER A. (1952).- Relationship of electrically induced pain to the amperage and the wattage of shock stimuli. J. clin. Invest., 31, 464-472.
- HIRSCHFELDER A.D., SERLES E.R. (1926).- A physico-chemical study of the antagonistic action of Magnesium and Calcium salts and the mode of action of some analgesic drugs. J. Pharmacol., 29, 441-448.
- HOFFMEISTER F. (1962). - Über cerebrale polysynaptische Reflexe des Kaninchens und ihre Beeinflussbarkeit durch Pharmaka. Arch.int.Pharmacodyn., 139, 512-527.
- HOLMES G. (1947).- Pain and its problems.II. Some clinical aspects of pain. Practitioner, 158, 165-172.
- HOPEWEL-SMITH W. (1924).- The non-innervation of the dentin. Proc.Roy.Soc.Med. (Sect.Odontology), 17, 63-79.

- HUBER C.F. (1898).- The innervation of the tooth-pulp.
Dent.Cosmos, 40, 797-811.
- HUG C.C., WOODS L.A. (1960).- The distribution of Tritium-labeled Nalorphine in the central nervous system of Dogs. Fed. Proc., 19, 271.
- IKEDA M.A. (1936).- A new method of staining the dental pulp. J. Amer.dent.Ass., 23, 2147-2159.
- IPSEN J. (1949).- Biometric analysis of graded response with incomplete measurements in assays of analgetic drugs. Acta pharmacol. toxicol. (Kbh.), 5, 321-346.
- IVY A.C., GOETZL F.R., HARRIS S.C., BURRILL D.Y. (1944).- The analgesic effect of intracarotid and intravenous injection of Epinephrine in Dogs and of subcutaneous injection in Man. Quart. Bull. Northw. Univ. med. Sch., 18 298-306.
- JACOB J., SZERB J. (1952). - Sur les propriétés thermoanalgesiques de la cortisone et de l'adrénocorticotrophine et les modifications de la réactivité à la douleur. Arch. int. Pharmacodyn., 90, 301-320.
- JACOB J. (1954).- L'action analgésique de la morphine. Sa détermination expérimentale et son analyse pharmacologique. Actualités pharmacol., 7, 127-171. Masson et Cie Ed.(Paris).
- JAQUES R., DOMENJOZ R. (1950).- Histaminonantagonistische Wirkung bei Pyrazolen und Antihistaminen. Arch. exp. Path. Pharmac., 212, 124-125.
- JELLINEK E.M. (1946).- Clinical tests on comparative effectiveness of analgesic drugs. Biomet. Bull., 2, 87-91.
- JORES A., FREES J. (1937).- Die Tagesschwankungen der Schmerzempfindung. Dtsch. med. Wschr., 63, 962-963.
- KAMEYAMA T. (1961).- Studies on analgesics. V. Analgesic activity of antipyretic analgesics. J. pharm. Soc. Japan, 81, 209-215.
- KATELE K.V., JAMES V.E. (1962).- Innervation of the Hamster maxillary incisor. J. dent. Res., 41, 1072-1084.
- KEELE C.A. (1951).- Methods for studying chemical excitants of cutaneous pain in Man. J. Physiol. (Lond.), 115, 59P-61P.

- KEITH E.F. (1960).- Evaluation of analgesic substances.
Amer. J. Pharm., 132, 202-230.
- KELEMEN E. (1957).- The inhibition by Sodium Salicylate of oedema of hind-paw of the Rat induced by 5HT. Brit. J. Pharmacol., 12, 28-29.
- KIESSIG H., ORZECOWSKI G. (1940).- Über die analgetischen Wirkung der "Dolantin". Schmerz, 13, 49-54.
- KIESSIG H., ORZECOWSKI G. (1941).- Untersuchungen über die Wirkungsweise der Sympathicomimetica. Über die Beeinflussung der Schmerzempfindlichkeit durch Sympathicomimetica. Arch. exp. Path. Pharmak., 197, 391-404.
- KNOWLTON G.G., GROSS E.G. (1943).- A method for studying the analgetic effect of drugs in animals. J. Pharmacol., 78, 93-99.
- KOLL W., REFFERT H. (1938a). - Über die Messung analgetischer Wirkungen am Hund. Arch. exp. Path. Pharmak., 190, 176-177.
- KOLL W., REFFERT H. (1938b).- Eine neue Methode zur Messung analgetischer Wirkungen im Tieversuch. Arch. exp. Path. Pharmak., 190, 687-711.
- KOLL W., FLEISCHMANN G. (1941).- Messung der analgetischen Wirksamkeit einiger Antipyretica am Hund. Arch. exp. Path. Pharmak., 198, 390-406.
- KONDO T. (1930).- Investigations on the pain-depressant action of some agents used for rheumatism and neuralgia with a toothache comparison. Folia pharm. jap., II, n°1, 84-93 d'après Chem. Abstr., 1931, 25, 741.
- KONZETT R., ROSSLER G. (1940).- Versuchsanordnung zu Untersuchungen an der Bronchialmuskulatur. Arch. exp. Path. Pharmak., 195, 71-74.
- KOSTER R., ANDERSON M., de BEER E.J. (1959).- Acetic Acid for analgesic screening. Fed. Proc., 18, 412.
- KOWARSHIK J. (1937).- Die Behandlung von Muskellähmungen und Muskelschwächen durch elektrische Gymnastik. Münch. med. Wschr., 84, 564-569.
- KRAMER I.R., MAC LEAN J.W. (1952).- Response of the human pulp to selfpolymerising acrylic restorations. Brit. dent. J., 92, 255-261.

- KRAMER I.R. (1955).- The relationship between dentin sensitivity and movements in the contents of the dentinal tubules. Brit. dent. J., 98, 391-392.
- KRAUSHAAR A. (1953).- Zur Wirkungsanalyse analgetischer Substanzen. Arzn. Forsch., 3, 247-251.
- KUETER L.A., RICHARDS R.K. (1943).- A new method for the evaluation of drugs affecting the reaction of mice to pain stimulation. J. lab. Clin. Med., 28, 1585-1590.
- La BELLE A., TORNABEN J.A. (1951).- Effects of various analgesics on inflammatory edema resulting from silver nitrate injection. Science, 114, 187-188.
- LABORIT H. (1937).- Bases physiologiques et principes généraux de réanimation, Masson et Cie, Paris..
- LATHAN M.E., ELLIOTT H.W., (1951).- Some aspects of the metabolism of Codeine in the Rat. J. Pharmacol., 101, 259-267.
- LAZORTHES G., CAMPAN L. (1959).- La perception et les réceptions douloureuses. Anesth. Analg., 16, 80-92.
- LEADERS F.E., KEASLING H.H. (1962).- Oral versus subcutaneous potency of Codeine, Morphine, Levorphan and Anileridine as measured by Rabbit toothpulp changes. J. Pharmac. Sc. 51, 46-50.
- LECOMTE J., TROQUET J. (1960).- Antagonisme entre bradykinine et phénylbutazone chez le Laph. C.R. Soc. Biol. (Paris), 154, 1115-1117.
- LEE R.E., HASEGAWA A.K. (1950).- Human analgesic testing of experimental drugs : Nisentil (Nu-1196) and Nu-2206. J. Pharmacol., 98, 20-21.
- LERICHE R. (1949).- La chirurgie de la douleur, Masson & Cie, Paris.
- LERICHE R. (1953).- Qu'est-ce que la douleur ? Progr. méd. (Paris), n°3, 51-56.
- LERICHE R. (1959).- Qu'est-ce que la douleur ? Dans "La douleur et les douleurs", Masson et Cie, Ed., Paris.
- LEWINSKY W., STEWART D. (1936).- The innervation of the dentine. J. Anat. (Lond.), 70, 349-353.

- LEWIS T. (1942).- Pain, Mac Millan Co. New-York.
- LIM R.K.S. (1960).- Visceral receptors and pain. Ann. N. Y. Acad. Sci., 86, 72-81.
- LISANTI V.F., ZAUDER H.A. (1952).- Thermal injury to normal Dog teeth : in vivo measurements of pulp temperature increases and their effect on the pulp tissue. J. dent. Res., 31, 548.
- LITCHFIELD J.T., WILCOXON J.F. (1949).- A simplified method of evaluating dose-effect experiments. J. Pharmacol., 96, 99-113.
- LITCHFIELD J.T., WILCOXON J.F. (1953).- The reliability of graphic estimates of relative potency from dose-per cent effect curves. J. Pharmacol., 108, 18-25.
- LIVINGSTON W.K. (1942).- Pain mechanisms, Mac Millan Co. New-York.
- MACHT D.I., HERMAN N.B., LEVY C.S. (1916).- A quantitative study of the analgesia produced by Opium alkaloids, individually and in combination with each other, in normal Man. J. Pharmacol., 8, 1-37.
- MACHT D.I., MACHT M.B., (1940).- Quantitative studies on pain threshold after administration of various drugs. J. Amer. pharm. Ass., 29, 193-199.
- MARGOLIN S. (1960).- Pharmacologic demonstration in Man of increased thresholds to tooth pain following Carisopridol and other analgesics. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.), 105, 531-533.
- MASSLER M., SCHOUR I. (1941).- Studies in tooth development : theories of eruption. Amer. J. Orthodont., 27, 552-576.
- MEDAK H., WEINREB M., SICHER H., WEINMANN J., SCHOUR I. (1952).- The innervation of the teeth. J. dent. Res., 31, 559-572.
- MILES A.A., MILES E.M. (1952).- Vascular reactions to Histamine-liberator and Leucotaxine in the skin of Guinea-Pigs. J. Physiol. (Lond.), 118, 228-257.
- MILLER L.C. (1948).- A critique of analgesic testing methods. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1948, 51, 34-50.

- MILLER J.W., ELLIOTT H.W. (1955).- Rat tissue levels of Carbon-14-labeled analgetics as related to pharmacological activity. J. Pharmacol., 113, 283-291.
- MIWA M., OZAKI M., SHIROSHITA R. (1928).- Pharmakologie der Gehirngefäße. III. Mitteilung: Die Wirkung des Strophanthins, Antipyrins und Salizylsäure. Arch. exp. Path. Pharmacol. 128, 211-244.
- MOHRKE W. (1921).- Über die Wirkung einiger Arzneimittel auf die Schmerzempfindung. Arch. exp. Path. Pharmacol. 90, 180-195.
- MONTAGNE R. (1957).- Thèse Doctorat Médecine, D.P. Taib, édit. Paris.
- MORHARDT P.E. (1951).- La physico-chimie de la douleur, Pr. méd. 59, 104-105.
- MUMFORD J.M. (1959).- Path of direct current in electric pulp testing using one coronal electrode. Brit. dent. J., 106, 23-27.
- MUMMERY J.H. (1924).- The nerve supply of the dentine. Proc. Roy. Soc. (Sect. Odontology), 17, 35-47.
- MUNCH J. (1935).- Die feinere Nervenversorgung der Zähne des Menschen. Dtsch. Zahn., Mund- u. Kieferheilk, 2, 735-747.
- MUNOZ C., GUERRERO S., PAEILE C. (1962).- Influence of some adrenergic stimulant and blocking drugs on the analgesic effect of Morphine in Rabbits. Congrès de Leyden n°1240.
- NAGIRA T., NOGUCHI S. (1930).- Biochemical and pharmacological investigation of artificial toothache in Rabbits. I. The influence of toothache on blood sugar. II. The sedative action on toothache by reagents used on the pulp. Folia pharm. jap., 9, n°4, 262-281, d'après Chem. Abstr. 1930, 24, 5868.
- NAGIRA T., YAO T. (1931).- III. The toothache depressant action of agents used in pulpitis. Folia pharm. jap., 12, n°1, 82-88 d'après Chem. Abstr., 1931, 25, 3395.
- NAPOLITANO L., LONGO V.G. (1957).- Studio della influenza somatiche della sostanza reticolare diencefalica. Arch. int. Pharmacodyn., 110, 142-163.

- NESS A.R. (1954).- The mechanoreceptors of the Rabbit mandibular incisor.
J. Physiol. (Lond.), 126, 475-493.
- NESS A.R. (1954).- Measuring the continuous eruption of the mandibular incisor.
J. Physiol. (London), 124, 13P.
- NESS A.R. (1955).- The eruption rate of the Rabbit mandibular incisor.
J. Physiol. (London), 123, 74P.
- NESS A.R., SMALE D.E. (1959).- The distribution of mitoses and cells in the tissues bounded by the socket wall of the Rabbit mandibular incisor.
Proc. Roy. Soc. B (Lond.), 151, 106-128.
- NESS A.R.- Communication personnelle, décembre 1962.
- NILSEN P.L. (1961).- Studies on algesimetry by electrical stimulation of the Mouse tail. Acta pharmacol. toxicol., 18, 10-22.
- NOE J. (1902).- Cité par Anthony (1957).
- O'DELL T., WILSON L.R., NAPOLI M.D., WHITE H.D., MIRSKY J.H. (1960).- Pharmacology of a serie of new substituted Pyridine derivatives with emphasis on their analgesic and inter-neuronal blocking properties.
J. Pharmacol., 128, 65-75.
- O'DELL T. (1961).- Experimental parameters in the evaluation of analgesics.
Arch. intern. Pharmacodyn., 134, 154-174.
- OELEKERS H.A., FIEDLER H. (1941).- Vergleichende Untersuchungen über die Wirkungsstärke des Morphins und seiner Derivate.
Arch. exp. Path. Pharmac., 197, 636-654.
- OHLSSON L. (1953).- Algesimetric studies by the hot plate method in Mice.
Acta pharmacol. toxicol., 9, 322-331.
- ORBAN B.J. (1957).- Oral histology and embryology . 4th ed.
The C.V. Mosby Company, St Louis.

- OUDET J. (1823).- Expériences sur l'accroissement continué et la reproduction des dents chez les Lapins, considérés sous le rapport de leur application à l'étude de l'organisation des dents humaines.
J. Physiol. Path. gen. (Paris), 3, I-18.
- PAEILE S., GUERRERO S., MARDONES J. (1962).- Relation dose-effet de la Morphine étudiée par la méthode algimétrique de stimulation de la pulpe dentaire du Lapin.
Thérapie, 17, 113-117.
- PARSONS C.M., GOETZL F.R. (1945).- Effect of induced pain on pain threshold.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.), 60, 327-329.
- PARSONS C.M., GOETZL F.R. (1946).- The influence of Acetylsalicylic Acid upon analgesic effects of induced pain.
Permanente Fdn-med. Bull., 4, 49-63.
- PFAFFMANN C. (1939a).- Afferent impulses from the teeth due to pressure and noxious stimulation.
J. Physiol. (Lond.), 97, 207-219.
- PFAFFMANN C. (1939b).- Afferent impulses from the teeth resulting from a vibratory stimulus.
J. Physiol. (Lond.), 97, 220-232.
- PFEIFFER C.C., SONNENSCHN E.R., GLASSMANN L., JENNEY E.V., BOGOLUB S. (1948).- Experimental methods for studying analgesia.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 51, 21-40.
- PHILLIP J.J. (1955).- Extent of distribution of nerve fibers in the human tooth.
J. Amer. dent. Ass., 50, 22-34.
- PISSEMSKY K. (1914).- Ueber den Einfluss der Temperatur auf die peripherischen Gefässe.
Pflüg. Arch. Phys., 156, 426-432.
- POWERS M.M. (1952).- The staining of nerve fibers in teeth.
J. dent. Res., 31, 383-392.
- PRADO J.L., MONIER R., PRADO E., FROMAGEOT C. (1956).- Pharmacologically active Polypeptide formed from blood globulin by a Cystein activated protease from Cl. Histolyticum.
Biochim. biophys. Acta, 22, 87-95.

- RADOUCO-THOMAS C., RADOUCO-THOMAS S., FROMMEL E. (1957).- Méthode algésimétrique expérimentale: étude quantitative de l'action des analgésiques (butazolidine, aminopyrine, morphine, péthidine).
Helv. physiol. acta, 15, 193-199.
- RADOUCO-THOMAS S. (1958).- Thèse Doctorat Sciences, Paris.
- RANDALL L.O., SELITTO J.J. (1957).- A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue.
Arch. int. pharmacodyn., III, 409-419.
- RENAULT H., ROHRBACH P., DUGNIOLLE J. (1956).- Propriétés pharmacodynamiques du N-acétylparaaminophénol, métabolite de la phénacétine et de l'acétanilide. Thérapie, II, 300-307.
- RIDEHALGH E., STEWART D. (1938).- The course of the incisor branch of the inferior dental nerve in rodents and some observations on the nerve supply of the pulp.
J. Anat. (Lond.), 72, 416-421.
- ROBERTSON S.M., GOODELL H.B., WOLFF H.G. (1947).- The teeth as a source of headache and other pain. Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago), 57, 277-291.
- ROCHA e SILVA M., BERALDO W.T., ROSENFELD G. (1949).- Bradykinin, a hypotensive and smooth-muscle-stimulating factor released from plasma globulin by snake venoms and by Trypsin. Amer. J. Physiol., 156, 261-273.
- ROSENTHAL S.R. (1950).- Histamine as possible chemical mediator for cutaneous pain.
Proc. Soc. exper. Biol. (N-Y.), 74, 167-176.
- ROSKAM J., Van CAUWENBERGE H. (1952).- Cortisone, ACTH et salicylés dans le traitement des rhumatismes inflammatoires et des états similaires.
Pr. méd., 60, 1344-1347.
- ROSSIGNOL P. (1959).- De l'emploi de la stimulation électrique en pharmacodynamie.
Prod. pharm., 14, 115-125 et 177-182.
- RUCKSTUHL K. (1939).- Beitrag zur pharmacodynamischen Prüfung der Analgetica. Dissertation, Berne.

- SANDBERG F. (1956).- Acerca de la valoriacion experimental de drogas analgesicas.
Rev. farm. (B. Aires), 28, 123-130.
- SAXENA P.N., GUPTA G.P. (1957).- Analgesia potentiating effect of Ephedrine and Methamphetamine.
J. Ind. med. Profess., 4, 1553-1554.
- SCHRODER G. (1905).- Pulpa und Anästhetica.
Dtsch. Mschr. Zahnheilk., 23, 623-635.
- SCHRODER G. (1907).- Der Induktionsstrom als Diagnostikum in der zahnärztlichen Praxis.
Dtsch. Zahnheilk. Vortr., 2, 3-33.
- SCOTT D., SCHROFF F.R., GABEL B. (1953).- Response in the tooth of Cat. Fed. Proc., 12, 129.
- SEBIZIUS M. (1644).- Disputationes I à IV, de Dentibus, Argentorati. Typ. Eb. Welperi.
- SICHER H. (1923).- Cité par Ness et coll. (1959).
- SICHER H. (1942).- Tooth eruption: the axial movement of continuously growing teeth.
J. dent. Res., 21, 201-210.
- SIEGMUND E., CADMUS R., LU G. (1957).- A method for evaluating both nonnarcotic and narcotic analgesics.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.), 95, 729-731.
- SING-GREWAL R. (1952).- A method for testing analgesics in Mice.
Brit. J. Pharmacol., 7, 433-437.
- SMITH P.K. (1938).- The relation of Acetanilid and other drugs to analgesia in Monkeys.
J. Pharmacol., 62, 467-474.
- SMITH D.L., d'AMOUR M.C., d'AMOUR F.E. (1943).- The analgesic properties of certain drugs and drug combination.
J. Pharmacol., 77, 184-193.
- SOEHRING K., BECHER F. (1949).- Über die Messung analgetischer Wirkungen im Tieversuch.
Arch. int. Pharmacodyn., 79, 45-69.

- SOGGNAES R.F., VOLKER J.F. (1941).- Studies on the distribution of radioactive Phosphorus in the tooth enamel of experimental animals.
Amer. J. Physiol., 133, 112-118.
- SONNENSCHN R.R., JAMISON R., LOVESETH L.J., CASSELS W.H., IVY A.C. (1948).- A study on the mechanism of nitrous oxide analgesia.
J. appl. Physiol., 1, 254-256.
- SONNENSCHN R.R., IVY A.C. (1949).- Failure of oral antipyretic drugs to alter normal human pain thresholds.
J. Pharmacol., 97, 308-313.
- STANLEY H.R., SWERDLOW H. (1960).- Biological effects of various cutting methods in cavity preparation: the part pressure plays in pulpal response.
J. Amer. dent. Ass., 61, 450-462.
- STANTON H.C., KEASLING H.H. (1957).- Simultaneous blood Alcohol levels and tooth pulp threshold changes following intravenous Ethanol administration to Rabbits.
Quart. J. Stud. Alc., 18, 205-211.
- STEINHAUSEN W. (1921).- Über Stromdichtebestimmung und die Beziehung der Stromdichte zum Erregungsvorgang.
Pflüg. Arch. ges. Physiol., 193, 171-200.
- STELLMACH R., SCHRODER E., SOEHRING K. (1952).- Über die Messung analgetischer Wirkungen im Tieversuch.
Arch. int. Pharmacodyn., 89, 380-398.
- STEWART D. (1927a).- Some aspects of the innervation of the teeth.
Proc. Roy. Soc. Med. (Sect. Odontology), 20, 1675-1686.
- STEWART D. (1927 b).- The problem of the innervation of the dentine.
J. Anat. (Lond.), 61, 439-451.
- STURMER E., CERLETTI A. (1961).- Das Bradykinin-Ödem der Rattenpote. Helv. physiol. acta, 19 C32-C35.
- SWEET W.H. (1959).- Pain. Handbook of Physiology. Section I: Neurophysiology, vol. I, 459-506. American Physiological Society, Washington.

- SWYER G.I. (1948).- Antihistamine effect of Sodium Salicylate and its bearing upon the skin-diffusing activity of hyaluronidase.
Biochem. J., 42, 28-32.
- THEOBALD W., DOMENJOZ R. (1958).- Das Serotonin - Odem der Ratte und seine Beeinflussung durch Antiphlogistic.
Arzn. Forsch., 8, 18-19.
- THOMPSON L., GELLHORN E. (1945).- The influence of muscle pain on spinal reflex. Proc. Soc. exper. Biol. (N-Y.), 58, 105-108.
- THUILLIER J. (1955).- Evaluation de l'activité des analgésiques chez l'animal par tensiométrie
C. R. Soc. Biol. (Paris), 149, 1883-1885.
- TIEGS O.W. (1932).- Nerve endings in human teeth.
J. Anat. (Lond.), 66, 622-627.
- TIFFENEAU M. (1924).- Abrégé de pharmacologie. Vigot, Paris.
- TOJODA M. (1934).- Die Innervation des menschlichen Zahnbeins.
Dtsch. zahnärztl. Wschr., 37, 641-645 et 670-673.
- TOMAN J.E., DAVIS J.P. (1949).- The effects of drugs on the electrical activity of the brain.
J. Pharmacol., 97, part. II dans Pharmacol. Rev., 1, 425-492.
- TYE A., CHRISTENSEN B.V. (1952).- The estimation of some analgetic potencies.
J. Amer. pharm. Ass., 41, 75-77.
- WAGERS P.W., SMITH C.M. (1960).- Responses in dental nerves of Dogs to tooth stimulation and the effects of systemically administered Procaine, Lidocaine and Morphine.
J. Pharmacol., 130, 89-106.
- WASSERMAN F. (1939).- The innervation of the teeth.
J. Amer. dent. Ass., 26, 1097-1109.
- WAY E.L., TAKEMORI A.E., SMITH G.E., ANDERSON H.H., BRODIE D.C. (1953).- Toxicity and analgetic activity of some congeners of Salicylamide. J. Pharmacol., 108, 450-460.

- WEATHERFORD H.L. (1939).- The innervation of the teeth in the albino Rat with some observations on the finer structure of the dental pulp. *Anat. Rec.*, 74, 329-347.
- WEAVER L.C., RICHARDS A.B., MARTIN H.E. (1961).- Analgesic and antipyretic properties of some Aspirin derivatives. *J. Pharm. (Lond.)*, 13, 105-110.
- WEBER E. (1909).- Die Wirkung des Alkohols und einiger Analgetica auf die Hirngefäße. *Arch. Anat. Physiol. (Lpz.)*, p. 348-358.
- WEISS B., LATIES V.G. (1961).- Changes in pain tolerance and other behavior produced by salicylates. *J. Pharmacol.*, 131, 120-129.
- WERLE E., GOTZE W., KEPPLER A. (1937).- Über die Wirkung des Kallikreins auf den insulierten Darm und über eine neue darmkontrahierende Substanz. *Biochem.Z.*, 289, 217-233.
- WERLE E., KEHL R., KOEBKE R. (1950).- Über Bradykinin, Kallidin und Hypertensin. *Biochem. Z.*, 320, 372-383.
- WERZ (Von) R. (1932).- Ueber die Chronaxie der sensiblen Nervenendigungen im Zahnbein. *Arch. exp. Path. Pharmac.*, 167, 191-195.
- WIKLER A. (1950a).- Sites and mechanisms of action of morphine and related drugs in the central nervous system. *Pharmacol. Rev.*, 2, 435-506.
- WIKLER A., ALTSCHUL S. (1950b).- Effects of methadone and morphine on the electroencephalogram of the Dog. *J. Pharmacol.*, 98, 437-446.
- WILHEMI G. (1949).- Ueber die pharmakologischen Eigenschaften von Irgapyrin, einem neuen Präparat aus der Pyrazolreihe. *Schweiz. med. Wschr.*, 79, 577-582.
- WINDER C.V., PFEIFFER C.C., MAISON G.L. (1946).- The nociceptive contraction of the cutaneous muscle of the Guinea-Pig as elicited by radiant heat. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 72, 329-359.
- WOLFF H.G., HARDY J.D. (1947).- On the nature of pain. *Physiol. Rev.* 27, 167-242.

- WOOLFE G., MACDONALD A.A. (1944).- Evaluation of the analgesic action of Pethidine (Demerol).
J. Pharmacol., 80, 300-307.
- WUEPPER K.D., WOODS L.A. (1960).- The distribution of free N-C14-Methyl labeled Levorphanol in the CNS of non-tolerant Dogs, non tolerant and tolerant Monkeys
Fed. Proc., 19, 272.
- YAMAKITA M. (1922).- The effect of excited activity of the brain on its Oxygen consumption and blow-flow, and the action of drugs on the cerebral vessels. Tohoku J. exp. Med., 3, 496-537.
- YAO T. (1933).- Comparison of various antipyretic drugs as to their value as sedatives in pain of dental origin.
Jap. J. med. Sci. IV. Pharmacology, 7, 103.
- YIM G.K., KEASLING H.H., GROSS E.G., MITCHELL C.W. (1955).- Simultaneous respiratory minute volume and tooth pulp threshold changes following Levorphan, Morphine and Levorphan-Levallorphan mixtures in Rabbit.
J. Pharmacol., 115, 96-105.
- ZICHA L., SCHEIFFARTH F., SCHMID E., ALMS U., SCHOTT G. (1961).- Untersuchungen über antagonistische Effekte verschiedener Antiphlogistica sowie Muskelrelaxantien gegen Histamin und Serotonin. Arzn. Forsch., 11, 598-602.
- ZISKIN D.E., WALD A. (1938).- Observations on electrical pulp testing.
J. dent. Res., 17, 79-89.
- ZISKIN D.E., ZEGARELLI E.V. (1945).- The pulp testing problem: the stimulus threshold of the dental pulp and the peridental membrane as indicated by electrical means.
J. Amer. dent. Ass., 32, 1439-1449.-

